

ANNÉE 1971

N°

102

1971

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

BERNARD Jean

né le 16 Mai 1945 à PARIS-XIV^e

Présentée et soutenue publiquement le :

1971

LE PRONOSTIC DE LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Étude de la survie de 388 malades

Études statistiques de la valeur pronostique
de certaines données cliniques, cytologiques et biologiques
à partir de 54 leucémies lymphoïdes chroniques sélectionnées.

Président : Monsieur le Professeur Georges BILSKI-PASQUIER.

FACULTE DE MEDECINE BROUSSAIS HOTEL-DIEU

UNIVERSITE DE PARIS VI

ANNEE 1972

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BERNARD Jean
né le 16.5.1945 à
PARIS XIV°

Présentée et soutenue publiquement le :

LE PRONOSTIC DE LA LEUCEMIE

LYMPHOIDE CHRONIQUE

Etude de la survie de 388 malades.

Etudes statistiques de la valeur pronostique de certaines
données cliniques, cytologiques et biologiques à partir
de 54 leucémies lymphoïdes chroniques sélectionnées.



PRESIDENT : Monsieur le Professeur Georges BILSKI-PASQUIER.





A ma femme

A mon fils

A mon père

A ma mère

A mon frère

et à mes amis



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543714_0036

A Monsieur le Professeur Georges BILSKI-PASQUIER

Professeur à la Faculté

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse et nous accueillir dans son
Service.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance
et de notre grande admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé BERNADOU
dont la bienveillance et l'intérêt qu'il
nous a portés en nous guidant, nous a per-
mis de réaliser cette thèse.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
profonde gratitude.

A Madame OUZOULIAS, secrétaire

A Monsieur et Madame FUSIE

Nous avons abusé de leur temps, ils nous
ont beaucoup aidé à la réalisation de ce
travail.

Qu'ils trouvent ici tous nos remerciements
et le témoignage de notre amitié.

- MATERIEL ET METHODES -
=====

I.- But de l'étude.

Sous le nom de Leucémie Lymphoïde Chronique sont décrits des syndromes lympho-prolifératifs très divers. L'unicité de cette maladie ne pourrait être affirmée que sur un critère étiologique qui manque totalement actuellement.

Cette absence d'unicité explique sans doute les difficultés que l'on a à porter un pronostic devant un malade présentant les signes cliniques et hématologiques reconnus comme étant ceux de la LLC.

La présente étude a pour but de tenter de dégager de tels éléments pronostiques à partir de données simples : cytologiques, cliniques et biologiques. Pour ce faire 388 dossiers de LLC ont été étudiés, et parmi ces 388 LLC ont été sélectionnés deux groupes de malades d'évolution extrême : 29 malades dits de "courte survie" tous décédés avant le trentième mois d'évolution et un groupe de 25 malades dit de "longue survie" dont l'évolution était supérieure à 80 mois.

2.- Etablissement des courbes de survie.

Les critères du diagnostic de LLC ont été essentiellement hématologiques : présence au départ d'une lymphocytose sanguine supérieure à 2 500 lymphocytes par mm³ et infiltration lymphoïde de la moelle prouvée par ponction ou biopsie médullaire. Pour ce dernier critère il a été exigé plus de 40 % de lymphocytes dans une moelle riche.

En fonction de ces critères nous avons retenu 388 dossiers de malades suivis entre 1954 et 1972 dans les services du Professeur Jacques BOUSSER et du Professeur Georges BILSKI-PASQUIER. Les malades avaient été soit hospitalisés, soit uniquement suivis en consultation.

La répartition suivant le sexe est de 216 hommes (55,7 %) et de 172 femmes (44,3 %) , soit un sex ratio de 1,25.

L'âge des sujets au moment du diagnostic s'étale entre 30 et 90 ans avec un maximum entre 65 et 70 ans.

Sur les 388 malades sélectionnés , 189 étaient décédés à la fin de l'étude (48,6 %) , 75 perdus de vue (19,3 %) et 124 encore vivants (32,1%)

Pour 147 sujets le diagnostic de LLC avait été posé avant l'âge de 60 ans (37,8 %) et pour 241 après l'âge de 60 ans (62,2 %).

Nous avons établi la courbe de survie par la méthode actuarielle, c'est-à-dire la courbe de pourcentage cumulatif des survivants en fonction de la durée d'évolution pour

- l'ensemble des 388 malades retenus dans l'étude.
- les 147 patients atteints avant l'âge de 60 ans,
- les 241 atteints après l'âge de 60 ans.

3.- A partir des 189 malades décédés nous avons pu établir un histogramme mettant en évidence les principales causes de mortalité des leucémies lymphoïdes chroniques.

4.- Etudes des éléments cliniques et biologiques du pronostic de la LLC.

Grâce à la courbe de survie générale de nos 388 patients, nous avons pu isoler 2 groupes extrêmes, différant par leur durée d'évolution. Un groupe de "courte survie" et un groupe de "longue survie".

Les deux groupes ont été constitués par tirage au sort.

Nous avons retenu 29 malades de courte survie pour lesquels la durée d'évolution se situait entre 1 et 30 mois et 25 malades de longue survie pour lesquels la durée d'évolution était supérieure ou égale à 80 mois.

Tous les malades de courte survie étaient bien entendu décédés au terme du 30e mois d'évolution, 9 sur 25 de longue survie étaient décédés à la fin de l'étude, 2 étaient perdus de vue après une durée d'évolution de 80 mois.

Pour chacun des malades constituant les deux populations de survies différentes nous avons relevés :

- la richesse médullaire et le pourcentage d'infiltration lymphocytaire de la première lame de ponction médullaire (toujours faite dans la première année où a été posé le diagnostic),
- le taux d'hémoglobine, le nombre de globules rouges, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, plaquettes par mm³, relevés lors des premières numérations formules sanguines.
- le degré d'extension ganglionnaire au départ.

Cette extension a été cotée de 0 à 3 suivant :

- . l'absence de ganglions = 0
- . Présence de petits ganglions au niveau d'une ou deux chaînes = 1 (Diamètre $\leq$ 1cm)
- . Présence de gros ganglions atteignant une à trois chaînes = 2 (Diamètre $\geq$ 1cm)

. Présence de gros ganglions atteignant plus de 3 chaînes avec ou sans atteinte des chaînes abdominales à la lymphographie = 3

- le degré d'atteinte splénique.

Cette atteinte a été cotée de 0 à 2 selon :

- . l'absence de rate palpable = 0
- . présence d'une splénomégalie modérée (pôle inférieur palpable) = 1
- . Présence d'une splénomégalie importante d'allure tumorale = 2

- Le nombre d'infections fébriles, bactériennes ou virales, marquant les deux premières années de l'évolution.

- Le résultat du test de Coombs effectué dans la première année qui suit l'établissement du diagnostic.

- Le taux d'immunoglobulines sériques calculé en grammes à partir de l'électrophorèse simple et du taux de protéides totaux, prélevés dans la première année de l'évolution. Aucun malade n'ayant eu un dosage pondéral par la méthode d'immunodiffusion de Mancini et très peu ayant eu d'immunoelectrophorèse.

- La sensibilité aux traitements spécifiques cotée de la façon suivante :

. Type 1 : lymphocytose de départ élevée mais réagissant bien au traitement, quel que soit ce traitement.

. Type 2 : lymphocytose de départ élevée ne réagissant à aucun traitement

. Type 3 : lymphocytose de départ basse ne nécessitant généralement aucun traitement, ou diminuant encore sous traitement.

- Les causes de décès.

Nous avons cherché à savoir s'il existait des différences statistiquement significatives entre les populations de courte et de longue survies en fonction de ces données.

5.- Etudes des éléments cytologiques du pronostic.

Cette étude a comporté dans un premier temps la recherche des lames de ponction médullaire et de sang effectués lors de l'établissement

du diagnostic pour les 29 malades de courte survie et les 25 malades de longue survie.

Nous avons pu retrouver 83 lames, 43 lames de moelle, 40 lames de sang.

Un malade dans chacune des deux séries a du être éliminé, soit pour le groupe des courtes survies nous avons

- les deux lames (sang et moelle) pour 18 sujets,
- la lame de moelle seule pour 6 sujets
- la lame de sang seule pour 4 sujets.

Pour le groupe des longues survies nous avons

- les deux lames (sang et moelle) pour 13 sujets
- la lame de moelle seule pour 6 sujets
- la lame de sang seule pour 5 sujets.

Une étude cytométrique a été faite sur les 83 lames à l'aide d'un oculaire micrométrique à l'immersion avec un grossissement de 1000. Les mesures ont été effectuées sur 100 lymphocytes et nous avons déterminé pour chacune des 83 lames :

- le diamètre lymphocytaire moyen,
- le diamètre nucléaire lymphocytaire moyen,
- le rapport nucléo-cytoplasmique moyen
- l'intervalle de confiance sur le diamètre lymphocytaire moyen.

Cet intervalle de confiance nous a permis d'apprécier l'homogénéité de la population lymphocytaire constituant chacune des lames. En effet, plus l'intervalle de confiance est grand, (dans nos cas compris entre ± 1 et ± 2) plus la population est hétérogène, plus il est petit, (compris entre $\pm 0,1$ et ± 1) plus la population lymphocytaire est homogène.

Grâce à ces données nous avons été en mesure d'établir les histogrammes de survie en fonction du diamètre lymphocytaire moyen, du rapport nucléocytoplasmique moyen, de l'intervalle de confiance sur le diamètre lymphocytaire moyen.

Dans un deuxième temps nous avons comparé ces données cytométriques avec les critères clinico-biologiques déjà définis.

6.- Méthodes statistiques.

Les calculs statistiques ont été faits par les méthodes habituelles (χ^2 , test t, tests pour la comparaison de petits échantillons) les intervalles de confiance sont donnés pour $p = 0,05$.

- RESULTATS -

Resultats de l'aplicació del mètode de treball

A.- ETUDE DE LA SURVIE ET DES CAUSES DE MORTALITE DANS LA LLC.

I.- Age de début de la maladie.

Chez les 388 malades retenus dans l'étude , l'âge au moment du diagnostic se situe entre 30 et 90 ans. Le maximum de fréquence étant entre 55 et 75 ans (269 cas). Pour 2 malades le diagnostic a été posé entre 30 et 40 ans et pour 2 autres entre 85 et 90 ans (figure 1.).

L'âge moyen de début de la maladie s'établit pour les 388 cas, à 63 ans (62,6 ans).

Cet âge est sensiblement identique pour les 172 femmes (63,8) et pour les 216 hommes (61,7).

2.- Etude des courbes de survie.

Pour l'ensemble des 388 cas la durée de survie , calculée par la méthode actuarielle qui permet de faire entrer dans l'étude les malades perdus de vue et ceux dont l'évolution se poursuit, varie entre 1 mois et 247 mois.

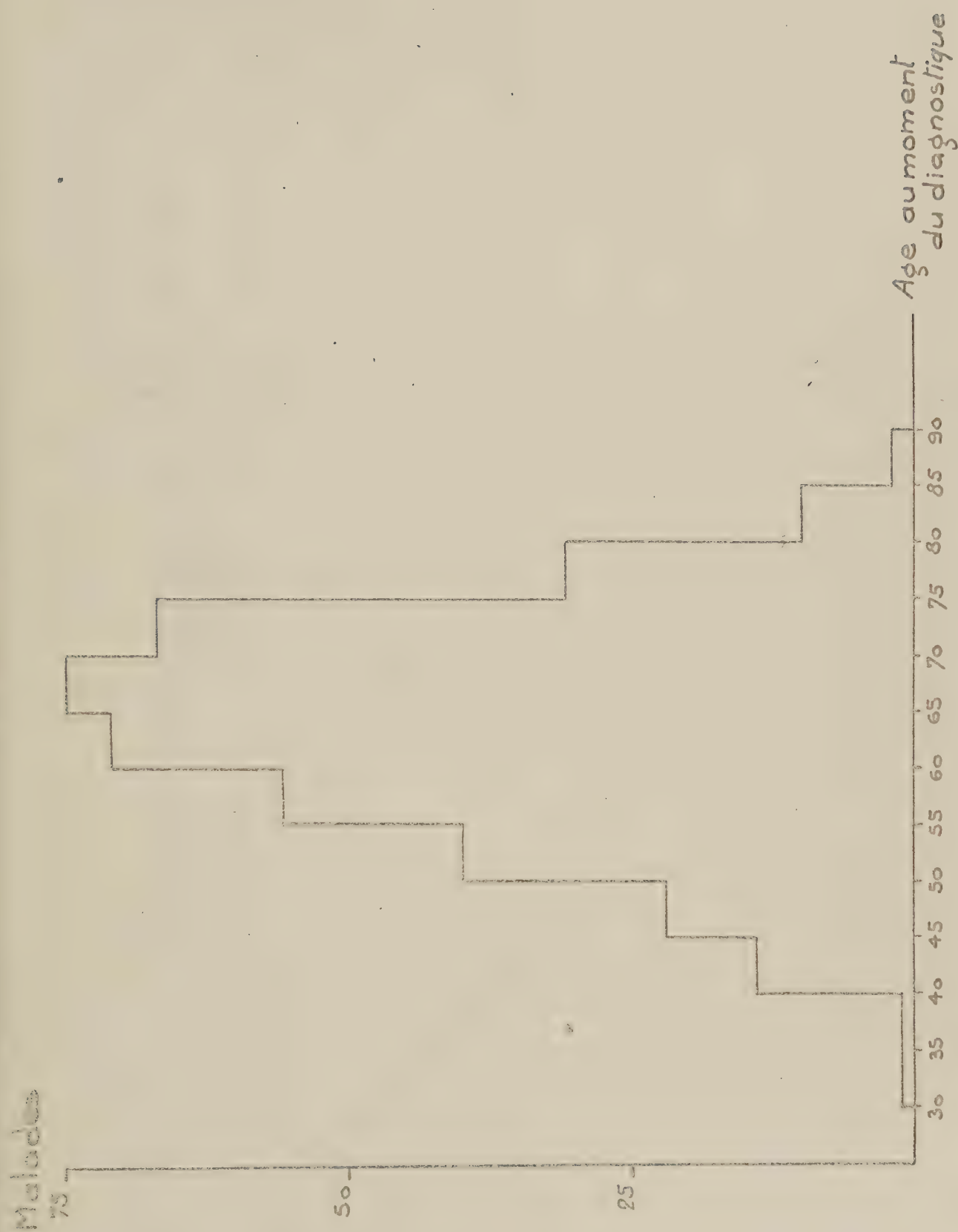
La médiane de survie se situe à 62 mois. C'est-à-dire qu'après 5 ans et 2 mois d'évolution, 50 % des sujets sont encore en vie (figure 2)

Lorsque le diagnostic de la maladie a été posé avant l'âge de 60 ans (147 cas) , la médiane de survie se situe à 72 mois (6 ans), et à 57 mois (4 ans et 7 mois) lorsqu'il a été posé après l'âge de 60 ans (241 cas).

Sur la figure 2. représentant les courbes de survie on peut constater qu'elles sont toutes trois parallèles , ce qui permet de penser que l'évolution de la LLC est identique quelque soit l'âge du malade au moment du diagnostic.

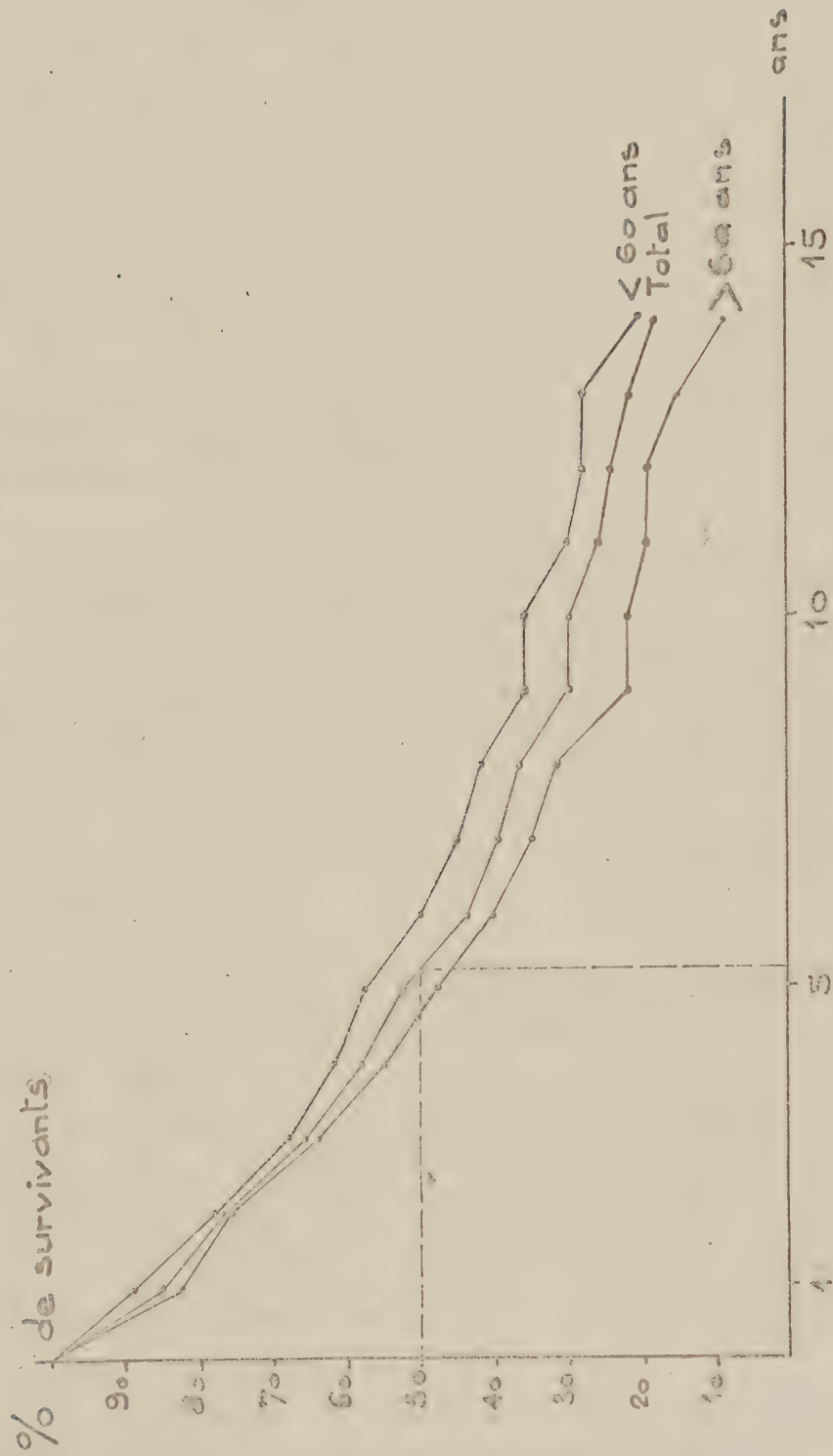
3.- Etude des causes de mortalité de la LLC.

sur les 388 cas ; 189 étaient décédés à la fin de l'étude. Nous n'avons retrouvé que 152 cas dont la cause de mort était connue avec suffisamment de certitude. Sur ces 189 malades 78 (41,2 %) sont morts au cours de syndromes infectieux, 10 (5,2 %) au cours de syndrome de Richter et



① Histogramme des âges de début des 388 malades

② Courbe de survie de 388 malades atteints de LLC



d'acutisation, 5 (2,6 %) de cachexie, 8 de cancer associé (4,2 %), 14 (7,4 %) au cours de syndrome hémorragique, 35 (19,5 %) d'accident ou de maladie intercurrente (figure 3.).

Les causes de mortalité ne varient pas en fonction de l'âge auquel a été porté le diagnostic. L'infection tue 44,1 % des malades chez qui le diagnostic a été fait avant l'âge de 60 ans et 39,2 % des malades chez qui le diagnostic a été porté après l'âge de 60 ans. Pour le syndrome de Richter les pourcentages sont respectivement de 6,5 et 7,2 %. Pour la cachexie ils sont de 1,3 et 3,6 % et pour l'acutisation de 2,6 et 2,7 % (figure 3.).

En conclusion on peut dire que la grande cause de décès des malades atteints de LLC est l'infection, que celle-ci soit bactérienne ou virale, et que ces causes restent identiques quelque soit l'âge auquel a été posé le diagnostic de la maladie.

B.- ELEMENTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DU PRONOSTIC DE LA LLC.

A partir des deux groupes de malades différant par leur durée d'évolution (groupe de courte survie et groupe de longue survie) nous avons cherché à mettre en évidence dans les données de départ des éléments qui pouvaient nous permettre d'expliquer ces évolutions différentes, et par là de déterminer les facteurs de "bon" et de "mauvais" pronostic de la LLC.

I.- Valeur pronostique de la lymphocytose de départ.

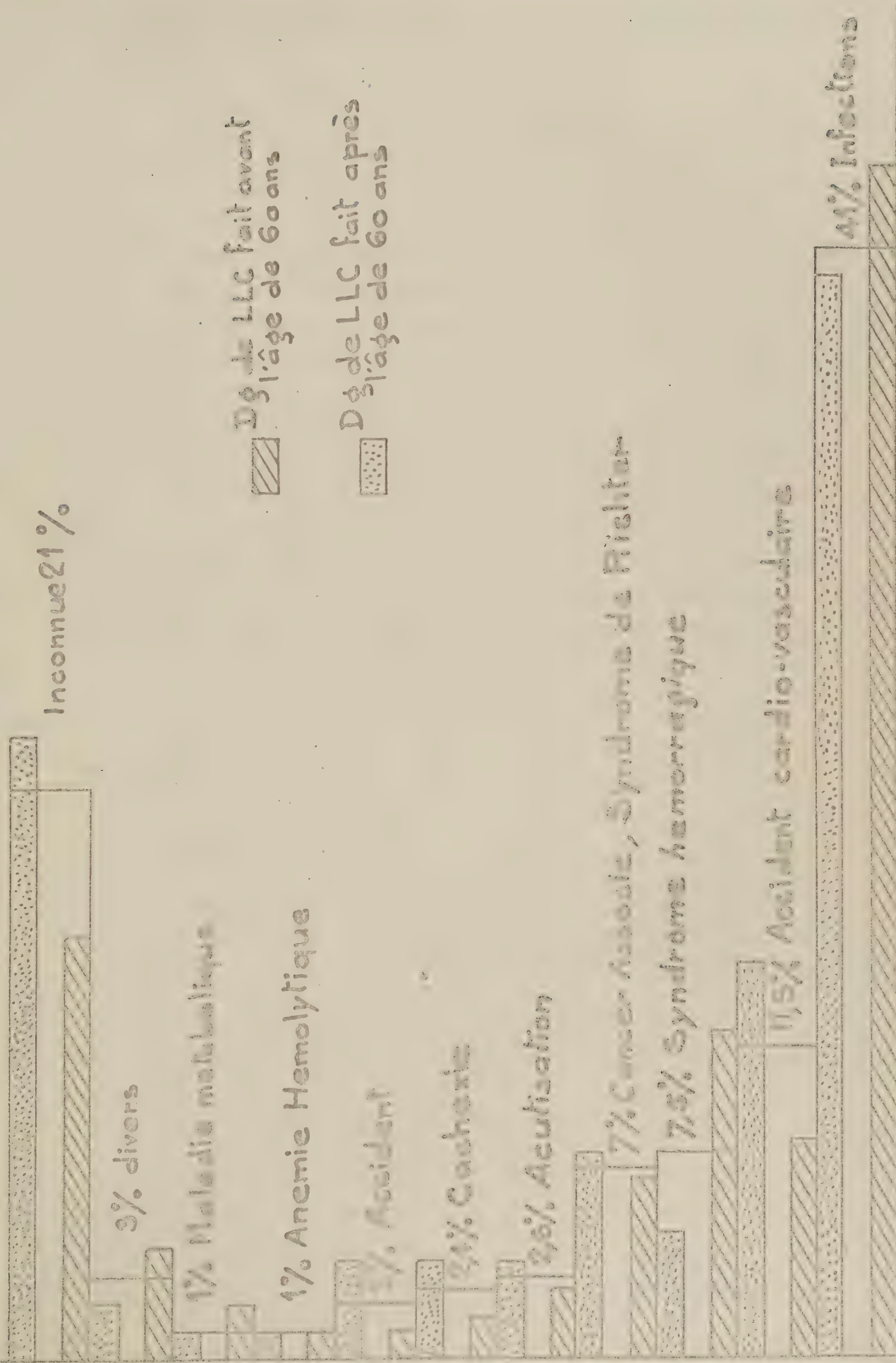
Nous avons retenu 29 malades de courte survie et 25 malades de longue survie.

Pour les courtes survies la lymphocytose de départ se situe dans les limites de 2500 à 870.000 lymphocytes par mm³ et pour les longues survies dans les limites de 2700 à 358.000 lymphocytes par mm³.

La lymphocytose moyenne de départ des courtes survies est de 93 000 lymphocytes par mm³ et celle des longues survies de 34 000 lymphocytes par mm³.

La comparaison statistique de ces deux moyennes permet de considérer une lymphocytose élevée de départ comme étant un élément de mauvais pronostic (différence significative pour $p = 0,01$).

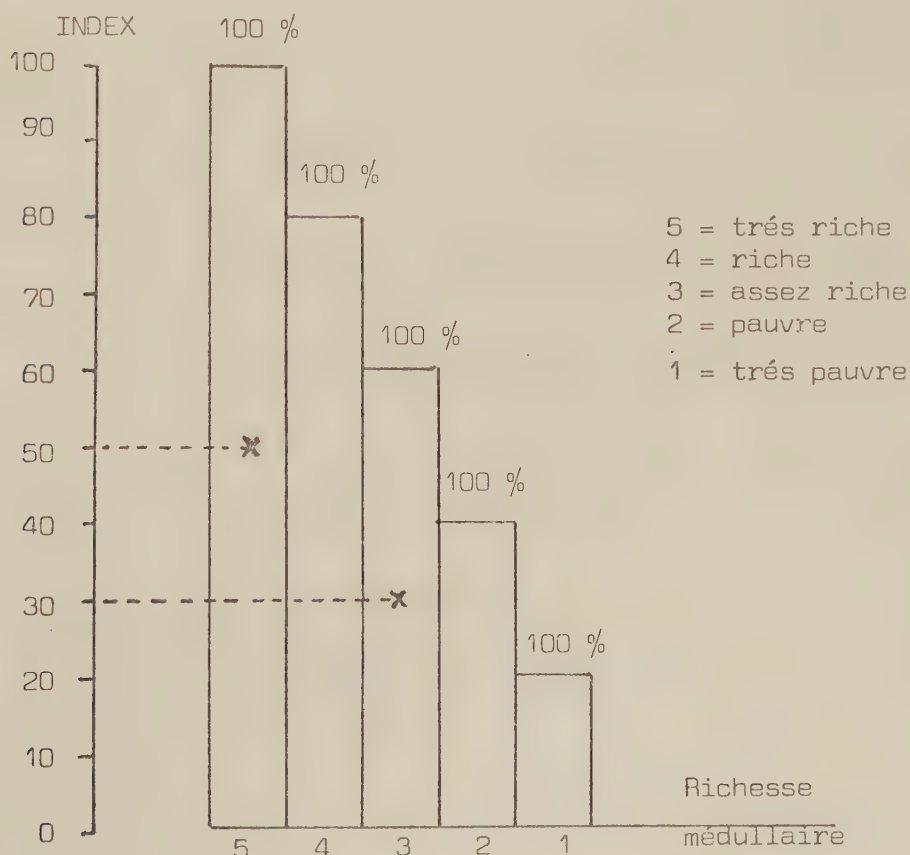
⑤ CAUSES DE MORTALITE



2.- Valeur pronostique du degré d'infiltration lymphocytaire médullaire de départ .

Nous avons retenu 28 malades de courte survie et 19 de longue survie ayant eu une ponction médullaire au moment du diagnostic.

Le pourcentage d'infiltration lymphocytaire est insuffisant pour apprécier l'infiltration médullaire car celui-ci ne tient pas compte de la richesse médullaire. Il existe en effet une différence importante entre une moelle riche et une moelle pauvre infiltrée à 80 % de lymphocytes. Pour pallier à cet inconvénient nous avons établi un index semi-quantitatif d'infiltration lymphoïde. Celui-ci consiste à donner des valeurs différentes aux pourcentages cellulaires en fonction de la richesse de la moelle. Pour ce faire chaque degré de richesse médullaire est représenté par une colonne. Les 5 richesses médullaires possibles sont côtées habituellement de 1 à 5, ou en croix, ou selon les termes "très pauvre", "pauvre", "assez riche", "riche", "très riche". Chacun de ces types de moelle est représenté par une colonne de hauteur différente, l'écart entre deux types adjacents étant de 1/5. Le pourcentage cellulaire d'une colonne est rapporté sur l'ordonnée représentant l'index d'infiltration ainsi que le montre la figure suivante :



On voit que dans l'exemple ci-dessus 50 % de lymphocytes dans une moelle assez riche correspond à l'index 30 alors que 50 % de lymphocytes dans une moelle très riche correspond à l'index 50.

L'index moyen d'infiltration médullaire en lymphocytes est de 65 pour les courtes survies et de 46 pour les longues survies avec des extrêmes pour les courtes survies à 30 et 91 et pour les longues survies à 24 et 68.

La comparaison des deux moyennes montre une différence significative pour $p = 0,05$.

Une infiltration lymphocytaire médullaire de départ importante compte tenu de la richesse médullaire constitue donc un élément péjoratif dans le pronostic de la LLC.

3.- Valeur pronostique d'une pancytopénie de départ.

Nous avons retenu 29 malades de courte survie et 25 malades de longue survie chez qui nous avons pu relever dans la numération formule sanguine de départ les taux de globules rouges, polynucléaires neutrophiles et plaquettes.

Nous avons considéré comme aplasiques les sujets ayant :

- un nombre de polynucléaires inférieur à 2000 par mm^3 .
- un nombre de plaquettes inférieur à 100 000 par mm^3 .
- un nombre d'hématies inférieur à 3.400 000 par mm^3

et comme hypoplasiques ceux ayant :

- un nombre de polynucléaires neutrophiles compris entre 2000 et 2500 par mm^3 ,
- un nombre de plaquettes compris entre 100 000 et 150 000 par mm^3
- un nombre d'hématies compris entre 3 400 000 et 4 000 000 par mm^3 .

Si un seul de ces chiffres était bas les sujets étaient considérés comme normaux.

Dans les groupes des courtes survies

- 11 malades étaient aplasiques
- 8 hypoplasiques
- 10 normaux

Dans le groupe des longues survies

- 1 malade était aplasique
 - 4 hypoplasiques
 - 20 normaux
- (figure 4.).

Le test X², à 6 cases montre qu'il existe une différence significative pour $p = 0,005$ entre les groupes de courte et de longue survie. Là encore une aplasie ou une hypoplasie précoce semble bien constituer un élément péjoratif dans le pronostic de la maladie.

4.- VAleur pronostique de l'extension ganglionnaire de départ.

29 malades de courte survie et 25 de longue survie ont été retenus pour cette étude.

L'extension ganglionnaire a été cotée de 0 à 3 suivant la présence plus ou moins importante des ganglions superficiels et profonds.

Parmi les courtes survies

- 10 malades sont cotés 0
- 3 sont cotés 1
- 2 sont cotés 2
- 14 sont cotés 3

et parmi les longues survies

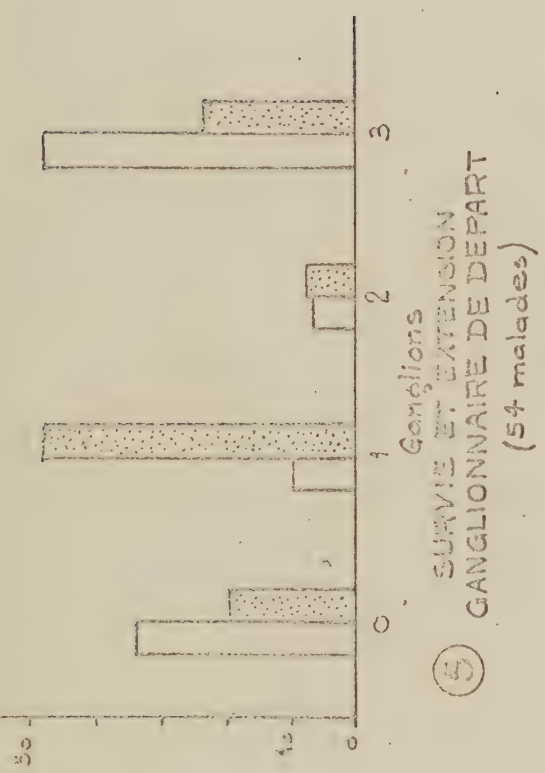
- 5 sont cotés 0
- 12 sont cotés 1
- 2 sont cotés 2
- 6 sont cotés 3

(figure 5.).

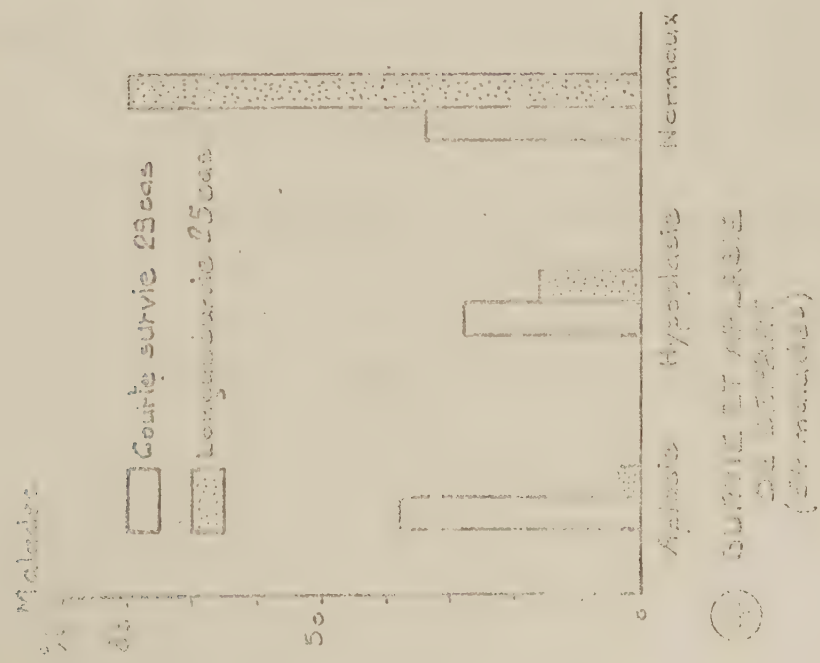
Il n'existe ici aucune différence statistiquement significative entre les groupes de courte et de longue survie.

La présence d'une extension ganglionnaire importante au moment de l'établissement du diagnostic de LLC n'est pas de plus mauvais pronostic que l'absence totale de ganglions.

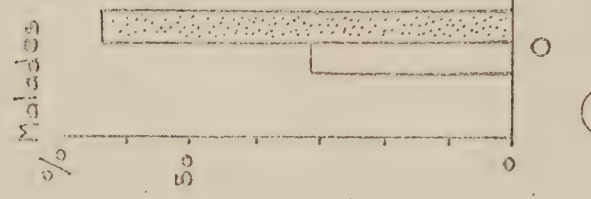
%



⑤ SURVIE ET EXTENSION
GANGLIONNAIRE DE DEPART
(54 malades)



④ SURVIE ET EXTENSION
DE DEPART
(54 malades)



⑥ SURVIE ET SPLENOMEGALIE
DE DEPART
(54 malades)

5.- Valeur pronostique de l'atteinte splénique de départ.

Nous avons retenu 29 malades de courte survie et 25 de longue survie.

L'atteinte splénique a été cotée de 0 à 2 suivant l'absence ou la présence plus ou moins importante de la splénomégalie.

Parmi les courtes survies

- 12 malades sont cotés 0
- 6 sont cotés 1
- 11 sont cotés 2

Parmi les longues survies

- 16 sont cotés 0
- 3 sont cotés 1
- 6 sont cotés 2

(figure 6.).

Tout comme pour le degré d'extension ganglionnaire il n'existe pas en ce qui concerne l'importance de la splénomégalie de départ, de différence statistiquement significative entre les groupes de courte et de longue survie.

6.- Valeur pronostique d'un test de Coombs positif au début de la maladie.

22 malades de courte survie et 13 de longue survie avaient eu un test de Coombs dans le bilan de départ de leur maladie.

5 malades de courte survie sur 22 avaient un test positif.

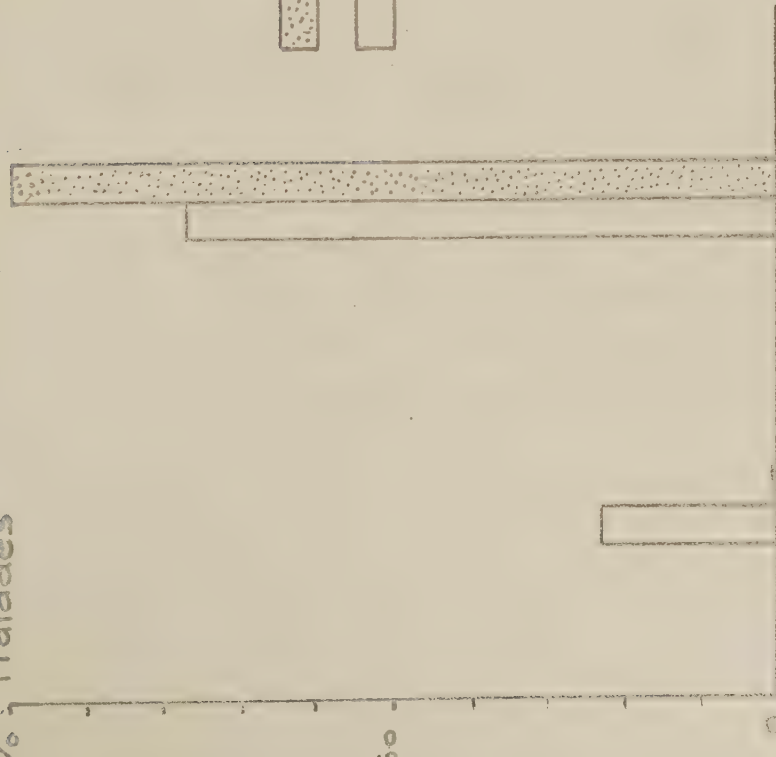
Parmi les longues survies aucun test sur les 15 n'était positif.

(figure 7.).

Le test X² à quatre cases montre une différence significative entre les deux groupes de malades, $0,025 > p > 0,01$.

Bien que les échantillons soient peu importants on peut considérer comme péjoratif un test de Coombs positif dans le bilan de départ d'une LLC.

% Malades



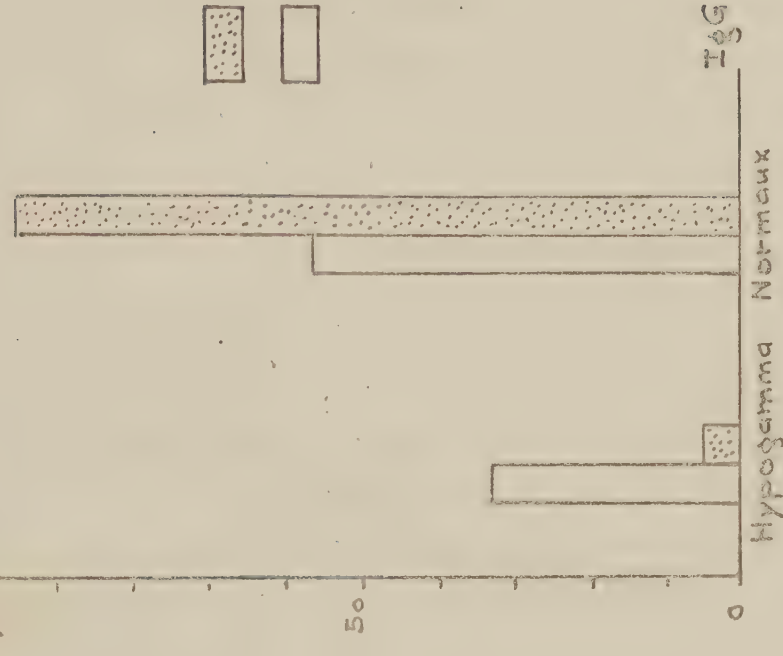
Coombs+ Coombs-

(7) SURVIE ET COOMBS

DE DEPART

(35 malades)

% Malades



(8) SURVIE ET HYPOGAMMAGLOBULINEMIE
DE DEPART

(47 malades)

7.- Valeur pronostique du taux d'immunoglobulines sériques de départ.

27 malades de courte survie et 20 de longue survie avaient eu une électrophorèse dans le bilan de départ de leur maladie.

Pour les courtes survies les taux étaient compris entre 6 et 61 grammes par litre avec une moyenne de 17 grammes par litre.

Pour les longues survies les taux étaient compris entre 10 et 15 grammes avec une moyenne de 14 grammes par litre.

Statistiquement ces deux moyennes ne sont pas significativement différentes étant donné l'énorme dispersion des taux relevés, en particulier dans le groupe des courtes survies. C'est pourquoi il nous a paru préférable de grouper entre eux les sujets hypogammaglobulinémiques avec ou sans paraprotéinémie, et les sujets normaux.

Les malades ayant un taux de gammaglobulines inférieur à 10 grammes par litre ont été considérés comme hypogammaglobulinémiques ainsi que les deux cas ayant une paraprotéinémie dont les taux se situaient à 59 et 61 grammes par litre, puisque l'immuno-électrophorèse montrait une dépression des autres types d'immunoglobulines. En outre nous avons classé comme normaux 19 sujets dont nous n'avons pas le dosage de protides totaux mais dont l'électrophorèse ne montrait manifestement aucune anomalie.

Dans les groupes des courtes survies 8 malades présentaient une hypogammaglobulinémie, 19 malades étaient normaux. Dans le groupe des longues survies 1 malade présentait une hypogammaglobulinémie, 19 étaient normaux. (figure 8.).

Un test X2 montre une différence significative, pour $p = 0,005$ entre les 2 groupes.

L'hypogammaglobulinémie dans le premier bilan d'une LLC constitue un élément de mauvais pronostic.

8.- Valeur pronostique de la réactivité aux traitements spécifiques au début de la maladie.

Nous avons retenu 25 malades de courte survie, et 25 de longue survie. La sensibilité aux traitements a été cotée de 1 à 3.

En ce qui concerne le groupe des courtes survies

- 9 étaient côtés 1
- 11 étaient côtés 2
- 5 étaient côtés 3

et pour le groupe des longues survies

- 12 étaient côtés 1
- aucun n'était côté 2
- 13 étaient côtés 3

(figure 9.).

Le test X2 montre qu'il existe une différence significative pour $p = 0,001$ entre les deux groupes de courte et de longue survie.

L'existence dès le début de la maladie d'une lymphocytose élevée ne réagissant pas aux traitements spécifiques constitue là encore un élément péjoratif dans le pronostic de la LLC.

9.- Valeur pronostique d'un ou de plusieurs épisodes infectieux dans les deux premières années de l'évolution.

Nous avons retenu 29 malades de courte survie et 25 de longue survie.

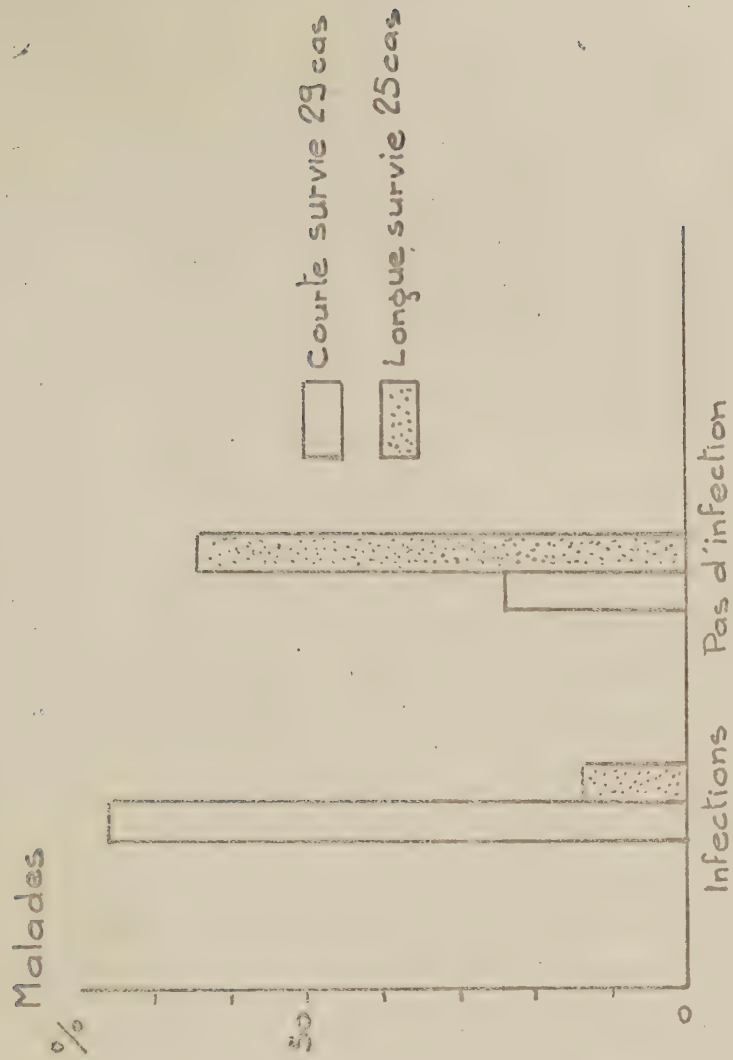
Dans le groupe des courtes survies, 22 malades avaient présenté un épisode infectieux sévère ou des épisodes infectieux à répétition au cours des deux premières années d'évolution alors que 9 malades de longue survie seulement étaient dans le même cas (figure 10.).

Un test X2 montre qu'il existe une différence significative entre les deux groupes pour $p = 0,01$.

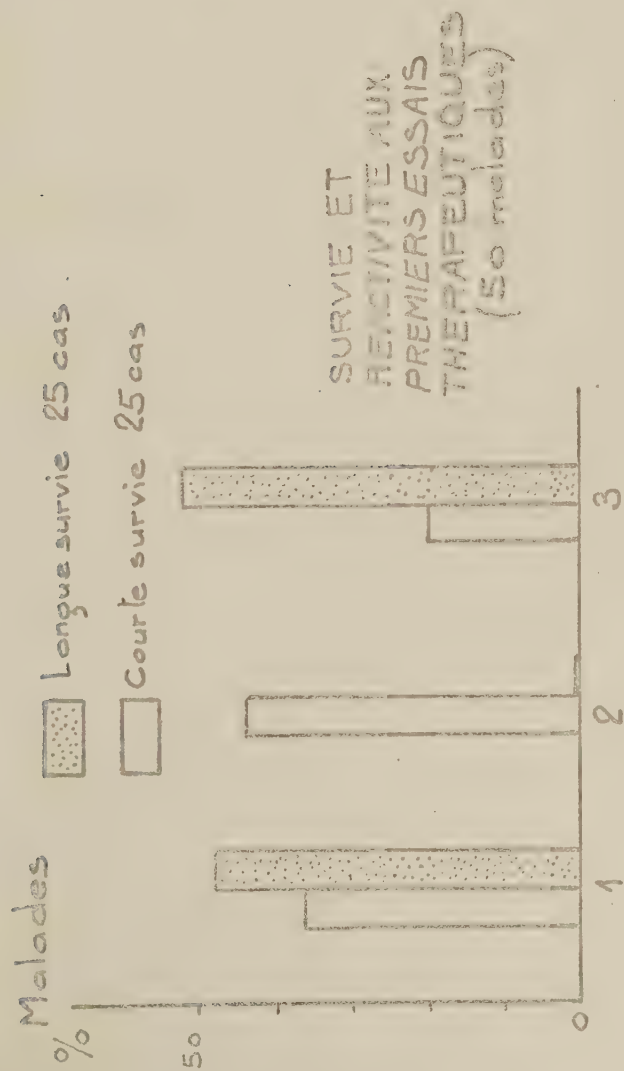
Après une hyperlymphocytose, une infiltration médullaire importante, une pancytopénie, un test de Coombs positif, une hypogammaglobulinémie une absence de réponse aux traitements, la notion d'épisodes infectieux dans les deux premières années de l'évolution constitue un élément de mauvais pronostic pour le malade porteur de LLC.

10.- Etude des causes de mortalité dans les deux groupes de courte et de longue survie.

Nous avons retenu dans cette étude les 29 malades de courte survie et les 9 malades décédés de longue survie.



(16) SURVIE ET INFECTIONS DANS LES 2 PREMIERES ANNEES DE L'EVOLUTION (54 malades)



(9) TYPE DE REACTIVITE AUX TRAITEMENTS

Trois malades du groupe de courte survie sont morts de prolifération cellulaire maligne (transformation sarcomateuse ou acutisation). Aucun dans le groupe de longues survies. La différence est à la limite de la signification statistique mais il semble bien que cette cause de décès survienne essentiellement dans les deux premières années d'évolution d'une L.L.C.

En ce qui concerne les sujets décédés au cours de syndromes infectieux nous en avons 14 sur 29 dans les courtes survies et 4 sur 9 dans les longues survies. Ici, en revanche quelque soit la durée d'évolution de la maladie, la fréquence des décès au cours de syndromes infectieux est strictement identique.

C.- ELEMENTS CYTOLOGIQUES DU PRONOSTIC DANS LA LLC.

1.- Histogramme de survie en fonction du diamètre lymphocytaire moyen.

Nous avons mesuré le diamètre lymphocytaire moyen des 43 lames de ponction médullaire et des 40 lames de sang de 52 patients constituant les groupes de courte et de longue survie.

Dans le groupe des courtes survies nous avons 24 lames de moelle et 22 lames de sang. Dans le groupe des longues survies nous avons 19 lames de moelle et 18 lames de sang.

Pour l'ensemble des lames le diamètre moyen se situe dans les limites de $6,5$ à 11μ pour les lymphocytes médullaires, 6 à 11μ pour les lymphocytes sanguins avec un maximum de fréquence entre 8 et 10μ .

D'après les histogrammes relevant le nombre de cas en fonction du diamètre lymphocytaire moyen on peut constater qu'il n'existe pas de différence significative entre les groupes de courte et de longue survie (figure 11.). Si on considère comme "petits lymphocytes" les cellules dont le diamètre est inférieur à 9μ pour la moelle et $8,7\mu$ pour le sang et qu'on applique le test X2, p est toujours supérieur à 0,05.

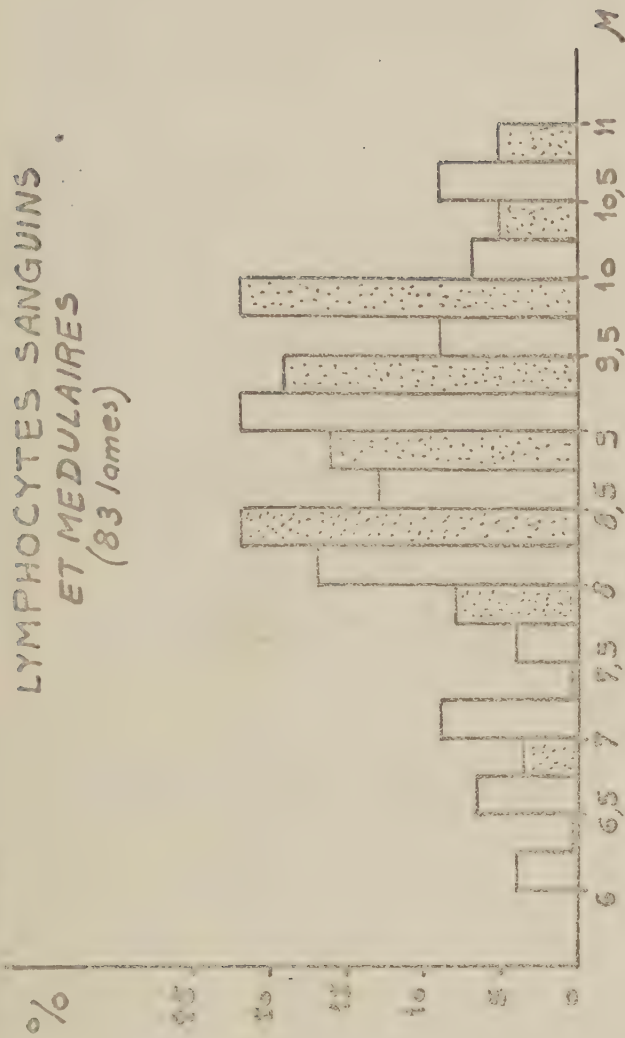
On peut donc dire que la taille moyenne des lymphocytes médullaires et sanguins prélevés au début, d'une LLC ne laisse en rien présager de l'évolution ultérieure de la maladie.

2.- Histogramme de survie en fonction du rapport nucléo-cytoplasmique lymphocytaire moyen.

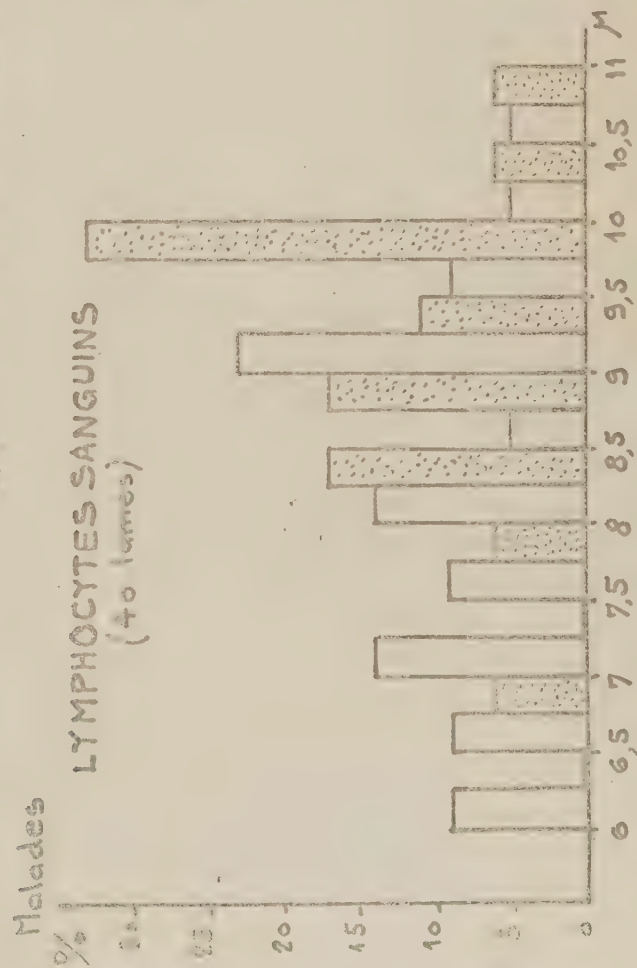
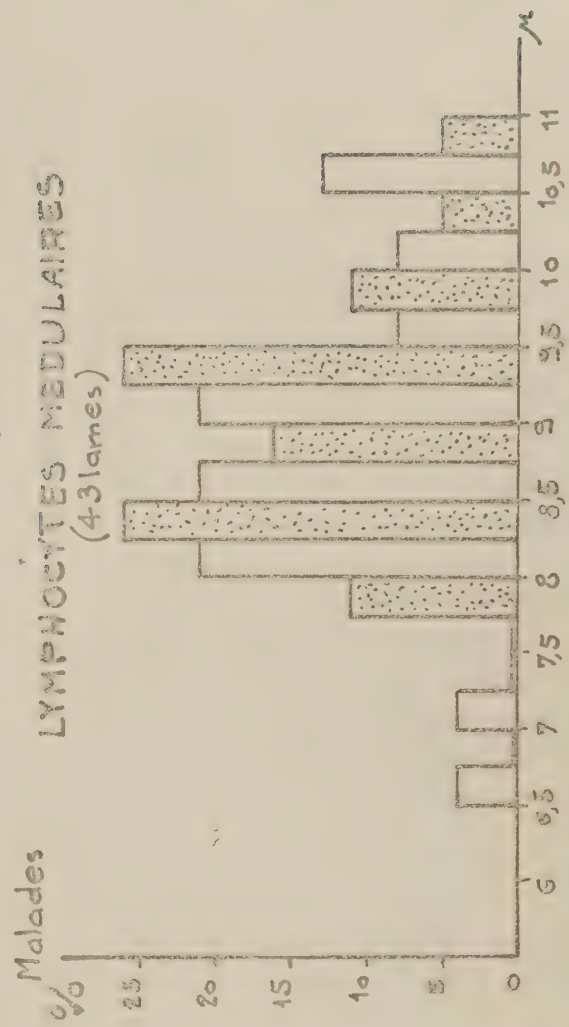
Nous avons calculé le rapport nucléo-cytoplasmique lymphocytaire moyen sur les mêmes 43 lames de moelle et 40 lames de sang précédentes afin d'avoir une appréciation quantitative sur l'abondance du cytoplasme des lymphocytes.

Le rapport nucléocytoplasmique moyen des lymphocytes médullaires se situe dans les limites de $0,70$ à $0,95$ avec un maximum de fréquence entre $0,80$ et $0,85$. Pour les lymphocytes sanguins il se situe entre $0,70$ et 1 .

Les histogrammes établis pour les courtes et longues survies en relevant le nombre de cas en fonction du rapport nucléocytoplasmique moyen

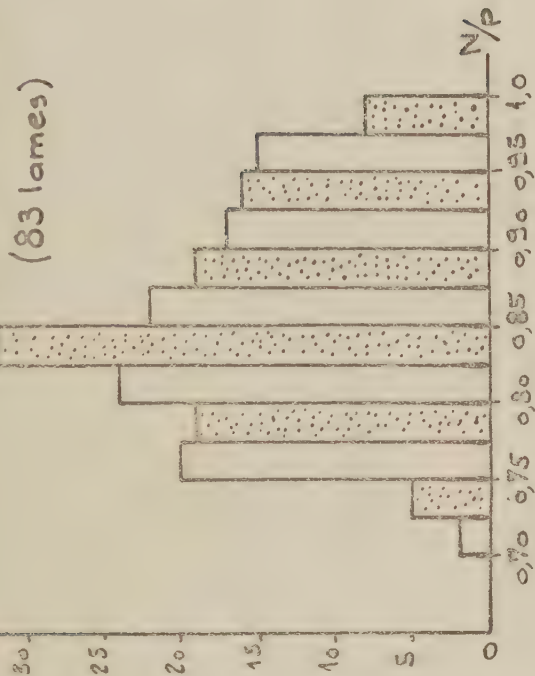
LYMPHOCYTES SANGUINS
ET MEDULAIRES
(83 lames)

(41) SURVIE ET DIAMETRE LYMPHOCYTAIRE MOYEN

LYMPHOCYTES SANGUINS
(40 lames)

CYTOMETRIE

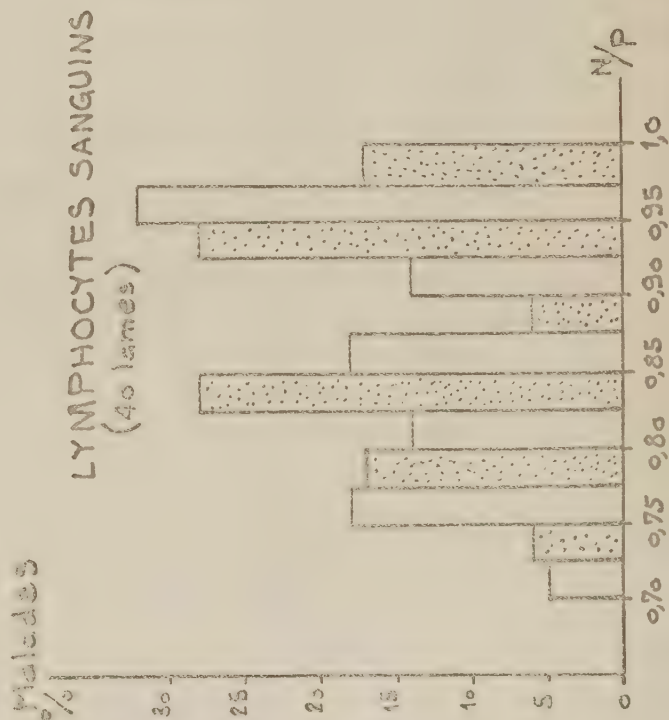
LYMPHOCYTES SANGUINS ET MEDULLAIRES (83 lames)



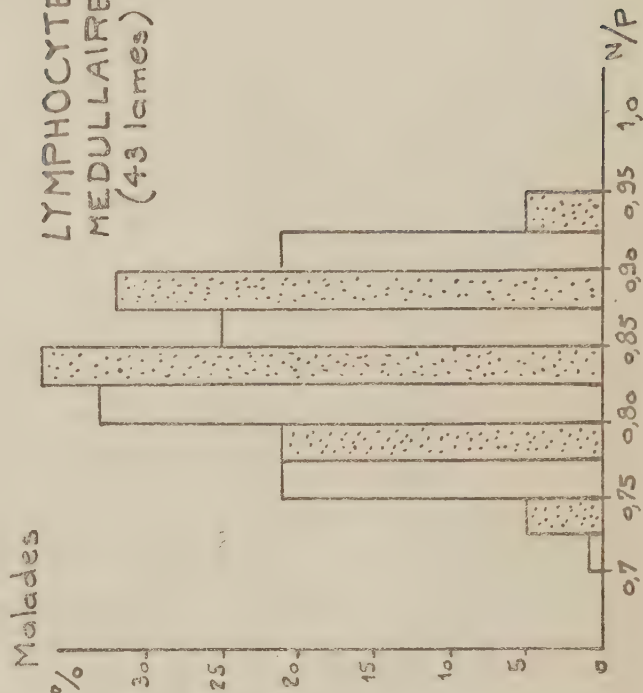
■ courte survie 28 malades

□ Longue survie 24 malades

(12) SURVIE ET RAPPORT NUCLEO-CYTOPLASMIQUE LYMPHOCYTAIRE MOYEN



LYMPHOCYTES MEDULLAIRES (43 lames)

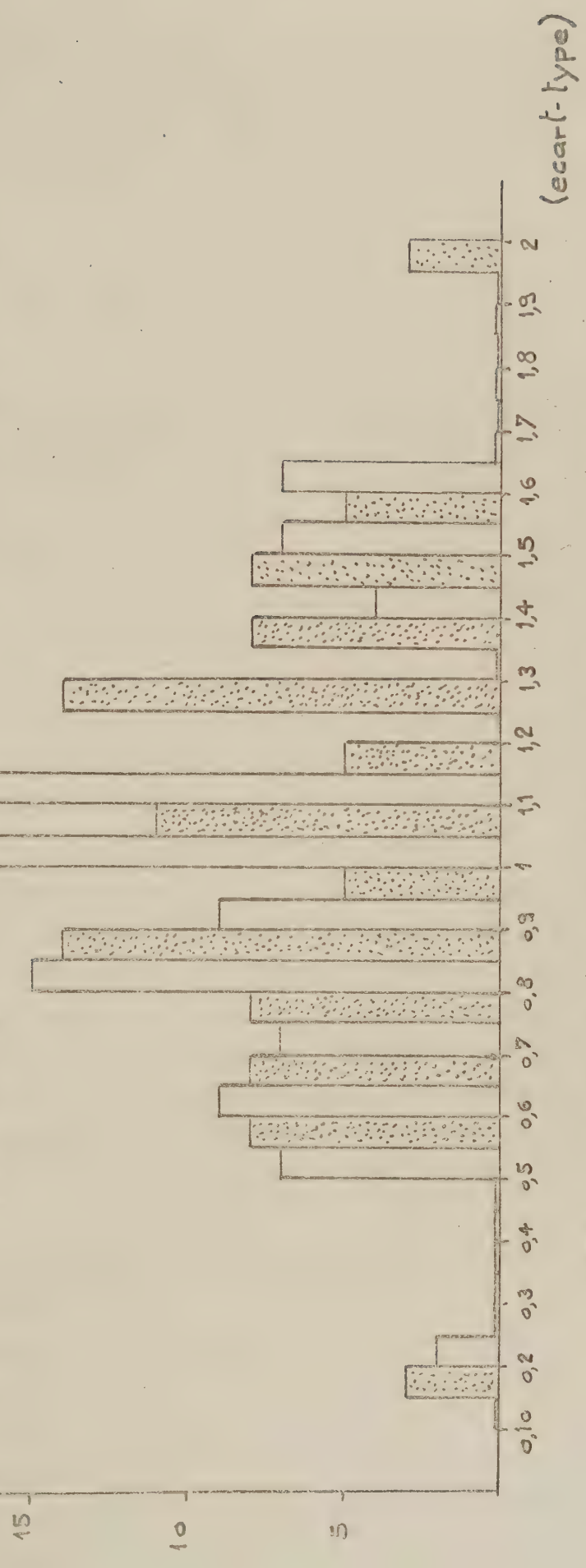


CYTOMETRIE

Malades
%

LYMPHOCYTES SANGUINS
ET MEDULLAIRES
(83 lames)

□ Courte survie 28 malades
▤ Longue survie 24 malades



(13) SURVIE ET ECART TYPE SUR LE DIAMETRE.

LYMPHOCYTAIRE MOYEN

ne montrent pas de différence significative entre les deux groupes (figure 12.). Si on considère qu'un rapport nucléocytoplasmique inférieur à 0,87 pour les lymphocytes sanguins et inférieur à 0,84 pour les lymphocytes médullaires correspond à des cellules avec peu de cytoplasme et qu'on applique le test de χ^2 , p est supérieur à 0,05.

La plus ou moins grande abondance de cytoplasme dans les lymphocytes sanguins et médullaires, prélevés lors de l'établissement du diagnostic de LLC ne permet pas là encore de prévoir l'évolution de la maladie.

3.- Histogramme de survie en fonction de l'homogénéité de la population lymphocytaire pathologique.

L'écart réduit calculé sur le diamètre moyen des lymphocytes permet d'apprécier pour chaque lame l'homogénéité de la population lymphocytaire. Celle-ci est parfois très homogène (écart réduit faible, le minimum trouvé est de $\pm 0,1 \mu$) ou au contraire très inhomogène (écart réduit grand, le maximum trouvé étant de $\pm 2 \mu$).

Ici encore les histogrammes établis pour les courtes et les longues survies sont superposables et il n'existe pas de différence significative entre ces deux groupes. (figure 13.).

Si on considère qu'au dessous de $\pm 1 \mu$ la population est homogène et qu'on applique le test χ^2 , p est supérieur à 0,05.

La taille des lymphocytes, l'importance du cytoplasme dans ces mêmes cellules et la plus ou moins grande homogénéité de la population lymphocytaire, notées sur les frottis sanguins et médullaires dès l'établissement du diagnostic de leucémie lymphoïde chronique ne fournissent pas d'éléments en ce qui concerne le type évolutif de la maladie. Toutefois, sans pouvoir l'affirmer statistiquement, nous avons noté un peu plus de grands lymphocytes à cytoplasme abondant dans les moelles des malades du groupe de courte survie que dans celles du groupe de longue survie.

4.- Etude des corrélations entre l'aspect cytologique et les éléments de mauvais pronostic.

Nous avons conservé pour cette étude les 43 lames de ponction médullaire et les 40 lames de sang des 52 patients constituant les deux groupes de courte et de longue survie.

Nous avons cherché des corrélations entre les données cytométriques (diamètre lymphocytaire moyen, rapport nucléocytoplasmique moyen et écart réduit sur le diamètre lymphocytaire moyen) et chacun des éléments

clinico-biologiques ayant valeur pronostique : pancytopénie, hypogammaglobulinémie, test de Coombs positif, infiltration lymphocytaire médullaire importante et insensibilité aux traitements spécifiques.

Cette étude a été faite par le test à quatre cases (X2) et p est constamment supérieur à 0,05 . Il n'y a donc pas de rapport évident entre la taille, la présence plus ou moins abondante du cytoplasme, l'aspect homogène ou non de la population lymphocytaire médullaire ou sanguine et les signes de mauvais pronostic envisagés. Toutefois dans les cas d'hypogammaglobulinémie et de Coombs positif les lymphocytes médullaires nous ont paru légèrement plus grands que lorsque n'existaient pas ces deux signes péjoratifs.

D. COMMENTAIRES.

Cette étude nous permet d'avancer les conclusions suivantes :

La survie moyenne de la LLC chez les 388 malades étudiés est longue ; la médiane de survie calculée par la méthode actuarielle est en effet de 62 mois. L'âge de début de la maladie ne semble pas jouer de rôle puisque les deux courbes de survie, selon que la maladie a été dépistée avant ou après l'âge de 60 ans, sont strictement superposables.

Les causes de décès sont très variées. Dans cette série 189 malades étaient décédés à la fin de l'étude et la cause de mort n'a pu être déterminée que dans 152 cas.

Les causes de mortalité se répartissent en trois grands groupes :

- un premier groupe, important dans notre série, fait d'accidents infectieux (41 %) où la dépression immunitaire de la maladie joue vraisemblablement un rôle important.

- un deuxième groupe de causes hétérogènes dont les liens avec la LLC ne sont pas évidents (accidents cardio-vasculaires 11,5 %, maladies intercurrentes 8 %).

- un troisième groupe dont l'évolution maligne paraît directement liée à la prolifération lymphoïde : acutisation terminale 2,5 %, syndrome de Richter 2,6 %, cancer viscéral associé 2,4 %.

Lorsqu'ils surviennent ces différents accidents sont relativement précoces dans les 2 ou 3 premières années d'évolution de la maladie.

Ici encore l'âge de début de la maladie ne joue aucun rôle dans la répartition de ces causes de mortalité.

Dans les deux groupes de malades sélectionnés par leur durée d'évolution certains critères cytologiques et cliniques se sont révélés sans valeur pronostique.

- La morphologie cellulaire essentiellement appréciée par la cytométrie est décevante. L'aspect cytologique de la population lymphocytaire sanguine et médullaire est sans rapport évident avec la durée de survie ni avec les autres éléments pronostiques cliniques ou biologiques. Ni la taille des lymphocytes, ni l'abondance du cytoplasme, par rapport au noyau ni l'homogénéité de la population lymphocytaire pathologique, que ce soit dans le sang ou dans la moelle, ne permet de prévoir le type évolutif de la maladie. Seule l'abondance du cytoplasme dans les lymphocytes médullaires pourrait avoir une valeur pronostique péjorative à la limite de la signification statistique. Cette particularité morphologique est d'ailleurs faiblement liée aux signes biologiques de dysfonctionnement lymphocytaire que sont l'hypogammaglobulinémie et la présence d'autoanticorps anti-éry-

throcytaires.

- les signes cliniques classiques de la maladie que sont les adénopathies, la splénomégalie et les infiltrations viscérales n'ont pas dans la série étudiée de valeur pronostique évidente.

Les éléments de valeur pronostique déterminés sur le bilan initial de la maladie retrouvés dans cette étude sont au nombre de 7

- une hyperlymphocytose périphérique supérieure à 60 000-lymphocytes par mm³,
- une infiltration lymphocytaire médullaire importante si on prend soin de tenir compte de la richesse médullaire et non du seul pourcentage.
- une pancytopénie périphérique,
- un test de Coombs positif,
- une hypogammaglobulinémie avec ou sans paraprotéïnémie.

Enfin deux éléments donnés par la surveillance du malade pendant les deux premières années de son évolution :

- l'insensibilité aux traitements spécifiques,
- la survenue d'un accident infectieux sévère ou d'épisodes infectieux à répétition.

En effet, outre la valeur statistiquement significative que l'on peut accorder à ces 7 critères, il est remarquable que leur groupement est très différent chez les malades à longue et à courte survie : Sur le tableau suivant on note que sur les 25 malades d'évolution prolongée 10 n'ont aucun de ces éléments de mauvais pronostic, 14 en ont 1 ou 2, 1 en a 3. En moyenne on ne trouve qu'un seul critère positif sur six par malade.

Par contre, dans le groupe des 29 malades de courte survie 4 seulement ont moins de 3 critères positifs, l'unique cas n'en présentant aucun devant décéder d'insuffisance cardiaque, et la moyenne est ici de 3,6 sur 6,5 par sujet.

Ceci nous amène à proposer l'étude systématique de ces critères chez tout malade atteint de leucémie lymphoïde chronique, non seulement dès la phase initiale de la maladie, mais régulièrement au cours de l'évolution.

ARTES RVIES	HYPERLYMPHO- CYTOSE > 63.000	INFIL.MEDUL.LYM- PHOCYTAIRE index > 53	PANCYTOPENIE	COOMBS +	HYPOGAMMA- GLOBULINEMIE	REACTIVITE AUX TRAITEMENTS TYPE 2	INFECTIONS DANS LES 2 PREMIERES ANNEES	NOMBRE DE CRI- TERES DE MAUVAIS PRONOSTIC	CAUSE DE MORT
OP.	●	●				●		3/7	inconnue
OU.		●	●			●	●	4/7	miliaire tuberculeuse
ON.		●	●	●	●			4/7	syndr. hémorragique
ON.				●	●	●	●	4/7	septicémie pyocyannique
OO.	●	●	●	●	●		●	6/7	inconnue
OC.		/	●	●	●	/		3/5	moeléna
OS.						/	●	1/6	septicémie pyocyannique
OR.		●	●	/	●			3/6	cachexie
OU.			●			●	●	3/7	inconnue
OR.		●						1/7	syndrome de Richter
OE.	●	●	●	/	/	/	●	4/4	septicémie
OU.		●					●	2/7	infection pulmonaire
OL.		●	●		●	/	●	4/6	septicémie
OU.		●	●				●	3/7	acutisation
OD.	●	●					●	3/7	acutisation
OI.	●	●	●			●	●	5/7	hémolyse + Hémor.cérébr.
OA.	●	●	●					3/7	cachexie
OU.	●	●	●			●	●	5/7	cachexie
OL.		●	●	/		●	●	4/6	septicémie
OC.				/				0/7	insuffisance cardiaque
OZ.				/		●	●	2/6	infection pulmonaire
OC.	●	●	●				●	4/7	cancer utérin
OU.	●	●			/	●	●	4/6	septicémie
ON.	●	●				●	●	4/7	infection pulmonaire
OG.	●	●	●	/		●	●	5/6	infection + OAP
ON.	●	●	●		●		●	5/7	infection pulmonaire
OI.	●	●	●	●	●		●	6/7	infection pulmonaire
OI.		●	●		●		●	4/7	infection
OY.		●	●	/			●	3/6	syndrome hémorragique
	13/29	23/28	19/29	5/22	9/27	11/25	22/29	102/190	

QUESTIONS	HYPERLYMPHO- CYTOSE > 63.000	INFIL. MEDUL. LYM- PHOCYTAIRE index > 53	PANCYTOOPENIE	COOMBS +	HYOGAMMA- GLOBULINEMIE	REACTIVITE AUX TRAITEMENTS TYPE 2	INFECTIONS DANS LES 2 PREMIERES ANNEES	NOMBRE DE CRITE- RES DE MAUVAIS PRONOSTIC	CAUSE DE MORT
ET.					●		●	2/7	inconnue
HO.		/						0/6	infection
EN.								0/7	infection
IO.				/				0/6	hémorr. cérébrale
AR.				/				0/6	
EF.				/	/		●	1/6	infection pulmonaire
OR.	●						●	2/7	cachexie
JB.							●	1/7	infection pulmonaire
JB.				/				0/6	
OR.				/				0/6	
EN.		●	●	/				2/6	inconnue
NG.		●	●					2/7	accident per opérat.
OT.		/	●				●	2/6	
ED.		●		/	/			1/6	
OU.			●	/	/		●	2/5	
OU.		/		/	/			0/4	
HO.	●	●		/			●	3/7	
OU.				/				0/6	
UC.	●	/	●	/	/			2/5	
JV.		/					●	1/6	
AU.								0/7	
HE.				/				0/6	
HI.				/	●			1/6	
BI.		●		/				1/6	
AR.							●	1/7	
	3/25	5/20	5/25	0/14	2/20	0/25	9/25	24/154	

DONNEES CLINIQUES DE DEPART ET DONNEES EVOLUTIVES

I.- MALADES DE COURTE SURVIE.

	DATE DU DIAGNOSTIC	AGE AU DEBUT DE LA MALADIE	DATE DE LA DERNIERE Otion DU DECES	DUREE DE L'EVOLUTION (en mois)	GANGLIONS (0 - 3)	RATE (0 - 2)	REACTIVITE AUX TRAITEMENTS	INFECTIONS DANS LES 2 PREMIERES ANNEES	CAUSE DU DECES
H	6 - 1969	53	4 - 1970	10	3	1	2	-	inconnue
H	5 - 1969	66	9 - 1969	4	3	0	2	+	miliaire tuberculeuse
H	8 - 1967	74	12 - 1967	4	1	1	1	-	syndrome hémorragique
F	6 - 1967	66	7 - 1967	1	0	0	2	+	septicémie pyocyane
F	4 - 1970	59	5 - 1971	13	2	2	1	+	inconnue
F	10 - 1970	71	12 - 1970	2	1	1	?	-	moeléma
H	4 - 1971	60	4 - 1971	1	3	2	?	+	septicémie pyocyane
H	7 - 1969	72	10 - 1969	3	0	2	3	-	cachexie
H	4 - 1970	56	4 - 1971	12	0	0	2	+	inconnue
F	5 - 1971	63	8 - 1971	3	3	1	3	-	syndrome de Richter
F	6 - 1971	86	6 - 1971	1	0	1	?	+	septicémie
H	5 - 1966	58	5 - 1967	12	3	0	3	+	infection pulmonaire
F	10 - 1966	74	11 - 1966	1	0	0	?	+	septicémie
F	1 - 1967	70	3 - 1967	2	3	0	1	+	acutisation
H	10 - 1964	56	4 - 1967	30	3	0	1	+	acutisation
F	9 - 1964	59	12 - 1964	3	0	2	2	+	hémolyse + hémorragie cérébr.
H	12 - 1963	70	4 - 1964	4	0	0	1	-	cachexie
H	9 - 1963	74	1 - 1964	4	0	2	2	+	cachexie
F	8 - 1963	74	10 - 1963	2	3	2	2	+	septicémie
H	11 - 1964	68	3 - 1965	16	0	0	1	-	insuffisance cardiaque
F	3 - 1962	98	6 - 1962	3	3	0	2	+	infection pulmonaire
F	1 - 1962	85	11 - 1962	10	1	2	1	+	cancer utérus
H	12 - 1967	63	8 - 1968	8	3	2	2	+	septicémie
H	3 - 1967	71	10 - 1967	7	3	0	2	+	infection pulmonaire
H	12 - 1957	73	2 - 1958	2	3	2	2	+	infection + OAP
H	1 - 1966	61	6 - 1966	5	3	2	1	+	infection pulmonaire
F	11 - 1964	62	4 - 1965	5	0	2	1	+	infection pulmonaire
F	12 - 1965	62	9 - 1965	8	2	0	3	+	infection
F.	11 - 1963	52	7 - 1965	20	3	1	3	+	syndrome hémorragique

DONNÉES CLINIQUES DE DÉPART ET DONNÉES ÉVOLUTIVES

II.- MALADES DE LONGUE SURVIE.

	DATE DU DIAGNOSTIC	AGE AU DÉBUT DE LA MALADIE	DATE DE LA DERNIÈRE OBTION OU DU DÉCÈS	DURÉE DE L'ÉVOLUTION (en mois)	GANGLIONS (0 - 3)	RATE (0 - 2)	REACTIVITE AUX TRAITEMENTS	INFECTIONS DANS LES 2 PREMIÈRES ANNÉES	CAUSE DE DÉCÈS
T. F	6 - 1962	70	2 - 1970	92	0	2	3	+	inconnue
HO. H	6 - 1958	48	6 - 1965	84	3	0	1	-	infection
N. F	4 - 1962	58	1 - 1969	> 81	0	2	3	-	infection
O. F	8 - 1961	73	10 - 1969	98	0	0	3	-	hémorragie cérébrale
R. F	5 - 1965	69	2 - 1972	81	1	0	1	-	
F. H	5 - 1966	51	10 - 1963	89	1	0	1	+	infection pulmonaire
R. H	2 - 1966	60	10 - 1963	92	3	1	1	+	cachexie
OB. F	5 - 1967	62	9 - 1964	88	1	0	1	+	infection pulmonaire
B. F	7 - 1966	55	5 - 1971	> 168	1	0	3	-	
R. H	1 - 1964	44	1 - 1972	> 216	1	0	3	-	
N. H	12 - 1962	65	9 - 1971	105	3	0	3	-	inconnue
GB. F	8 - 1963	50	5 - 1971	99	3	2	1	-	accident per-opératoire
IT. F	2 - 1960	49	3 - 1972	> 180	3	2	3	+	
D. H	11 - 1968	54	3 - 1972	> 100	3	1	3	-	
U. H	12 - 1969	60	10 - 1971	> 142	0	0	3	+	
HL. H	3 - 1964	50	1 - 1972	> 64	2	0	1	-	
O. F	12 - 1963	67	1 - 1972	> 169	1	0	1	+	
U. H	7 - 1965	54	3 - 1972	> 80	2	0	1	-	
C. H	12 - 1964	55	1 - 1972	> 133	1	2	1	-	
V. F	3 - 1960	60	11 - 1971	> 140	0	0	3	+	
U. F	4 - 1961	61	11 - 1971	> 127	1	0	3	-	
E. H	6 - 1962	46	11 - 1971	> 111	1	2	1	-	
I. F	5 - 1961	54	9 - 1971	> 124	1	0	3	-	
I. H	7 - 1967	59	3 - 1968	> 216	1	1	1	-	
R. F	2 - 1957	63	4 - 1967	> 122	1	0	3	+	

DONNEES BIOLOGIQUES DE DEPART ET DONNEES CYTOMETRIQUES

I.- MALADES DE COURTE SURVIE

	DUREE DE L'EVOLUTION	GLOBULES ROUGES X 10 ⁶	LYMPHOCYTES X 10 ³	POLY-NEUTRO X 10 ³	PLAQUETTES X 10 ³	COCHES	GAMMAGLOBULINES (g/l)	RICHESSA MEDULLAIRE	% LYMPHOCYTES MEDULLAIRES	INDEX D'INFILTRATION MEDULLAIRE	LYMPHOCYTES MEDULLAIRES		LYMPHOCYTES SANGUINS	
											DIAMETRE MOYEN	N/P MOYEN	DIAMETRE MOYEN	N/P MOYEN
H	10	3,2	120	3,7	178	-	16	4	88	71	10,8 ± 1,1	0,80	8,1 ± 0,9	0,93
H	4	2	11,9	1,3	31	-	12	4	83	66	8,3 ± 1,1	0,89	6,3 ± 0,5	0,97
H	4	2,3	35,5	4,5	13	+	59	4	89	71	9,6 ± 1	0,93	9,5 ± 1,1	0,86
F	1	3,3	6,9	3	230	+	61	3	58	35	10,4 ± 1,1	0,75		
F	13	1,5	431	13	40	+	9	5	88	88	10,7 ± 1,6	0,82	8,1 ± 1,1	0,85
F	2		5	3,1	72	+	10		93		8,9 ± 1,1	0,93	9,5 ± 1,1	0,74
H	1	4	10,8	4,4	228	-	17	3	50	30	10,8 ± 1,6	0,81		
H	3	3	47,9	1	57		8	4	86	68	8,2 ± 0,8	0,94	10,6 ± 1,1	0,77
H	12	2	4,5	0,9	85	-	12	3	72	44			10,5 ± 0,9	0,78
F	3	3,9	15	4	223	-	28	4	75	60	7,3 ± 0,7	0,95	7,1 ± 1,1	0,95
F	1	3,5	74,3	1,3	160			4	70	55	8,4 ± 0,8	0,88	6,5 ± 0,7	0,84
H	12	4,7	19	6,8	210	-	11	4	85	68	6,6 ± 0,6	0,94	9,1 ± 1,2	0,81
F	1	2	4,9	0,1	26	-	5	4	97	77	8,9 ± 1	0,81	7,2 ± 0,5	0,95
F	2	3,5	38,8	2	111	-	13	5	88	88	9,1 ± 1,7	0,87	7,3 ± 0,8	0,92
H	30	3,7	152	8	170	-	norm.	4	84	68	10 ± 20	0,80		
F	3	1,7	69,3	20	62	-	13	4	73	59				
H	4	3,5	101,7	7	142	-	13	4	90	72	9,3 ± 1	0,81		
H	4	2,1	870	19	101	-	14	4	84	67	8 ± 0,9	0,91	9,4 ± 0,7	0,84
F	2	3	15,2	7	140		11	4	86	68	10,7 ± 1,6	0,82	9,7 ± 1,2	0,82
H	16	4	44,6	12,5	130		16	4	66	52	9 ± 1	0,79	8 ± 1,1	0,88
F	3	4	2,5	0,9	205		norm.	4	63	50	8,8 ± 1,4	0,88	9,6 ± 1,5	0,87
F	10	2,7	293	24	120	-	norm.	5	68	55			8 ± 0,7	0,98
H	8	4	79	8,4	257	-		4	83	67			6,6 ± 0,9	0,98
H	7	3,3	517	5,2	200	-	norm.	5	91	91	8,8 ± 1,5	0,86	7,8 ± 0,6	0,99
H	2	3,4	109	2,2	200		norm.	5	60	60	10,2 ± 0,9	0,82		
H	5	1,5	186	3,6	75	-	6	4	89	72	8,8 ± 0,2	0,81		
F	5	1,9	171	12	200	+	7	5	70	70			6,4 ± 0,6	0,99
F	8	2,6	3,8	0,7	182	-	6	4	82	66	9,1 ± 0,9	0,80	9,5 ± 1,7	0,77
F	20	4	2,5	0,2	173		17	4	79	64	9,2 ± 0,9	0,81	8,9 ± 1,4	0,78

II.- MALADES DE LONGUE SURVIE.

	DURÉE DE L'ÉVOLUTION	GLOBULES ROUGES $\times 10^6$	LYMPHOCYTES $\times 10^3$	POLY-NEUTRO $\times 10^3$	PLAQUETTES $\times 10^3$	COOMBS	GAMMAGLOBULINES (g/l)	RICHESSE MEDULLAIRE	% LYMPHOCYTES MEDULLAIRES	INDEX D'INFILTRATION MEDULLAIRE	LYMPHOCYTES MEDULLAIRES		LYMPHOCYTES SANGUINS	
											DIAMÈTRE MOYEN	N/P MOYEN	DIAMÈTRE MOYEN	N/P MOYEN
F	92	3,07	2,7	1,9	167	-	10	4	47	38	$10,6 \pm 1,5$	0,76		
H	84	4,3	14,4	1,6	200	-	norm.		55		$8,1 \pm 1,1$	0,90	$8,6 \pm 0,9$	0,89
F	> 81	4,6	10,5	1,8	160	-	norm.	3	46	26			$8,3 \pm 1,2$	0,82
F	98	4,4	35,8	6,4	240		norm.	4	66	52	$9,2 \pm 1$	0,86		
F	81	4,3	29	12	284		15	3	60	35	$7,5 \pm 0,8$	0,85		
H	89	4,1	15,5	12	140	-		4	66	52	$9 \pm 1,1$	0,85	$8 \pm 0,5$	0,98
H	92	4,4	91,4	5	258	-	norm.	5	43	43	$9 \pm 0,9$	0,8	$10,1 \pm 0,8$	0,78
H	88	4,6	28,6	7,6	264	-	norm.	4	65	52	$9,4 \pm 1,6$	0,81	$9,5 \pm 1,5$	0,9
F	> 168	4,45	11,9	3,5			norm.	4	53	42	$8,7 \pm 1,3$	0,85	$8,1 \pm 1,4$	0,9
H	> 216	4,75	18,4	9	127		norm.	3	40	24	$8,4 \pm 0,7$	0,78		
H	105	4,6	14,1	2,4	130		norm.	4	70	56	$9,8 \pm 1,4$	0,81	$9,9 \pm 1,2$	0,83
F	> 99	3,4	17	1,8	168	-	15	4	73	58	$8,8 \pm 0,8$	0,85	$10,8 \pm 1,3$	0,76
F	> 180	2,9	7	3	135	-	norm.		75		$8,3 \pm 1,2$	0,86	$9,7 \pm 1,5$	0,77
H	> 160	4,9	29,5	2,5	133	-		4	77	61	$8,5 \pm 1$	0,83		
H	> 142	3,9	14,3	4	135				40					
H	> 94	4,2	8,5	8	235				60				$8,3 \pm 1,1$	0,90
F	> 169	4,2	104	5,2	195	-	norm.	4	70	56	$7,9 \pm 0,9$	0,95	$8,6 \pm 1,3$	0,93
H	> 80	5,3	45	2,2	222		13	4	66	52	$9,4 \pm 1$	0,79	$8,5 \pm 0,8$	0,97
H	> 133	3,6	191	4,6	120	-			90		$8,3 \pm 0,1$	0,87	$6,6 \pm 0,6$	0,98
F	> 140	3,98	16,2	4	200	-	norm.		80				$9,3 \pm 1,1$	0,90
F	> 127	4,2	51,7	3,6	165	-	norm.	4	53	43			$9,8 \pm 0,7$	0,73
H	> 111	5	22,9	1,5	215		norm.	3	83	50	$8,5 \pm 1,3$	0,86	$9,5 \pm 1,5$	0,83
F	> 124	4	4,7	5	240		8	4	47	38	$10 \pm 0,7$	0,86	$9,9 \pm 0,9$	0,80
H	> 216	5	22,7	5	169		norm.	4	85	68			$10 \pm 0,9$	0,81
F	> 122	4	41,3	17	317		norm.	4	51	41	$9,5 \pm 2$	0,74		

L'échantillonnage de nos malades apparaît très comparable à celui des autres statistiques en ce qui concerne l'âge de début de la maladie (4 - 8 - 11 - 15 - 20 - 23 - 40 - 43 - 48 - 56 - 7 - 41 - 9 - 2 - 22). Le sex-ratio que nous trouvons (1,25) est inférieur à tous ceux de la littérature mais ceci n'affecte en rien notre statistique sur la survie car tous les auteurs, à l'exception d'un seul (4) sont unanimes pour dire que l'évolution est identique quelque soit le sexe.

Les durées de survie rapportées dans les publications entre les années 1924 et 1960 se répartissent entre 1,5 et 3,6 ans :

- MINOT et ISAAC (33), 1924, Boston (98 cas)	3,5 ans
- PANTON et VALENTINE (39), 1929, Londres (25 cas).....	2,17 ans
- BALBRIDGE et AVE (1), 1930, U.S.A. (55 cas)	3,17 ans
- LIAVELL (28), 1933, côte Est U.S.A. (128 cas).....	3,6 ans
- PASCUCCI (40), 1942, U.S.A. (64 cas)	3,2 ans
- FRIEDMANN et MEYER (19), 1945, U.S.A. (46 cas)	1,5 ans
- CAMPO et NUCCI (8), 1952, Rome (156 cas)	2,8 ans
- TIVEY (52) , 1954, 32 séries littérature (685 cas).....	2,8 ans
- RENDU (43) , 1954, Lyon, (100 cas)	1,7 ans
- SCOTT (48) , 1957, Londres (227 cas)	3,1 ans
- FEINLEIB et MAC MAHON (15), 1960, Brocklin (359 cas).....	1,7 ans.

Aucune de ces publications, sauf une (15), ne fait appel aux méthodes actuarielles de calcul de la survie.

Les durées de survies, récemment publiées, apparaissent plus longues puisque celles-ci varient entre 4 et 6 ans ce qui est tout à fait comparable à nos résultats (1)

- OSGOOD et Coll. (38), 1955, côte Ouest U.S.A. (102 cas)...	5,16 ans
- GREEN et DIXON (23), 1965, Minesota (125 cas)	4 ans
- BOGGS et coll. (6) ou WINTROBE (28) , 1966, U.S.A. (130 cas)	6 ans
- OBRECHT (36), 1967, Freiburg im Br. (254 cas)	2,4 ans
- COEUR et coll. (11), 1970, Lyon (336 cas)	4,92 ans
- cas personnels, (388 cas)	5,2 ans

BOGGS (6) fait même remarquer , que si l'on exclut les malades décédés

(1) Ces tableaux sont empruntés à Coeur et Coll.

d'une affection intercurrente étrangère à la leucémie lymphoïde chronique, éventualité fréquente à l'âge de survenue de cette maladie, la durée de survie est de l'ordre de 9 ans. De même, si l'on considère non plus la date du diagnostic mais celle de l'apparition du premier symptôme on passe d'une médiane de survie de 6 à 8 ans.

Différents auteurs ont cherché à savoir si la durée d'évolution variait suivant l'âge auquel a été posé le diagnostic de la maladie. Dans notre expérience comme dans celle de RENDU (43) qui étudie 100 cas de LLC et de FEINLEB (15) qui en étudie 359 cas, la durée de survie est indépendante de l'âge d'apparition de la maladie. Pour les autres auteurs les opinions sont divergentes. Pour GIRAUD et CAZAL (22) le pronostic est plus sévère chez les sujets jeunes et les grands vieillards, mais on peut discuter l'homogénéité de cette série de malades. Pour LAWRENCE (26) le pronostic est meilleur entre 30 et 40 ans, pour LEAWELL (28) entre 40 et 50, et pour MINOT (33) et BERNADET DAMBBIN (4); plutôt entre 40 et 60 ans. Cette diversité d'opinion est étonnante et laisse augurer que le rôle pronostique de l'âge au moment du diagnostic est pour le moins minime.

La mortalité des malades porteurs de LLC relève des mêmes causes dans des proportions variables, chez tous les auteurs. L'infection est responsable de la mort de 30 % (6) à 40 % (2) des malades. C'est ainsi que 8 des 23 malades de J. BERNARD et Coll (3), 23 des 74 malades de BOGGS (6) sont morts d'infection et que dans la série de DREYFUS (14) cette cause de mortalité atteint 35 %. C'est donc là, pour la majorité des auteurs comme pour nous mêmes, la principale cause de mortalité.

Cependant, pour RENDU (43) la cause première de la mort des LLC n'est pas l'infection mais l'anémie associée à une cachexie. Pour DREYFUS et SALMON (14) une anémie de type hémolytique associée à la cachexie serait responsable de 13 % des décès de malades porteurs de LLC. Pour la plupart des auteurs comme pour nous cette cause de mortalité n'affecte qu'un pourcentage minime de malades, de l'ordre de 2 à 5 %.

Toujours pour DREYFUS et SALMON (14), la transformation leucoblastique, accident rare, survient précocément dans l'évolution de la LLC. Ceci est en accord avec nos constatations. De tels cas de transformations blastiques ont été signalés par la plupart des auteurs mais leur fréquence reste très faible. J. BERNARD (3) n'en note aucun cas dans une série de 150 malades de même que BERNADET DAMBBIN (4) dans une série de

90 . Pour LAWRENCE (26), MALLARME (31), GIRAUD et CAZAL (22), RENDU (43), les pourcentages sont respectivement de 2,7 %, 5 %, 6 % et 8,4 %. Cette fréquence est modeste dans notre série où nous notons : 2,6 % d'acutisation vraie et 2,6 % de transformation sarcomateuse du type de ce que certains auteurs appellent syndrome de Richter (30).

De nombreux auteurs se sont attachés à mettre en évidence la valeur pronostique des signes cliniques de la LLC.

Pas plus que dans notre étude l'extension ganglionnaire n'a de valeur pronostique pour BOGGS (6) qui effectue une analyse statistique de 76 cas : la présence d'adénopathies est notée chez 88 % des patients dont l'évolution est inférieure à 5 ans et chez 87 % de ceux dont l'évolution est supérieure à 5 ans. Il n'y a donc aucune différence significative ($p > 0,05$). Cette opinion est partagée par RENDU (43), BERNADET DAMBBIN (4) et par OLMER (37) qui dans 8 cas d'observations prolongées conclut qu'une extension ganglionnaire considérable ne représente pas un facteur de mauvais pronostic. A l'opposé GIRAUD et CAZAL (22) qui étudient 50 cas de LLC, notent une hyperplasie ganglionnaire très marquée dans les cas de longue survie, mais sans que ce fait soit étayé par une étude statistique.

Les avis sont plus partagés en ce qui concerne la valeur pronostique de la splénomégalie. Pour nous-mêmes comme pour OLMER (37) une splénomégalie importante ne représente pas un facteur péjoratif d'évolution, et nous pouvons rattacher à cette opinion les observations de longue survie rapportées par RENDU (43) et BERNADET DAMBBIN (4) dans les formes splénomégaliennes pures. Par contre GIRAUD et CAZAL (22) notent que la rate est pratiquement peu touchée dans toutes les longues survies, et BOGGS (6) trouve une splénomégalie chez 92 % des malades dont l'évolution est inférieure à 5 ans et chez 69 % dont l'évolution est supérieure à 5 ans, la différence entre les deux groupes étant ici significative. Cependant, si la rate ne joue pas un rôle pronostique évident par son volume même, son rôle dans le mode évolutif de la maladie est très probable. Une preuve

à contrario est fournie par l'étude des "guérisons de LLC" faite par TIN HAN et coll. (51) qui ont montré que presque tous les cas publiés de guérison de LLC avaient eu une action directe sur la rate, splénectomie ou irradiation.

L'incidence pronostique des données de l'hémogramme a été étudiée par la plupart des auteurs.

La notion classique du mauvais pronostic d'une anémie de départ déjà mise en évidence entre 1938 et 1967 (28 - 50 - 40 - 43 - 4 - 9 - 55 - 44) a été confirmée statistiquement par CROIZAT (12) GIRAUD et CAZAL (22) COEUR et Coll. (10) , BOGGS (6). Pour COEUR (10) il existe une différence significative à 2 et 5 ans entre les sujets présentant plus de 3 millions et moins de 3 millions de globules rouges. BOGGS (6) qui parle d'anémie lorsque l'hématocrite est inférieur à 40 % chez les femmes et à 45 % chez les hommes, observe 85 % des sujets anémiques dans les survies inférieures à 5 ans et 29 % dans les survies supérieures à 5 ans. La différence est significative pour $p > 0,05$. Si OLMER (37) note que le malade de sa série ayant la survie la plus longue avait au départ une anémie à 2 800 000 globules rouges, il faut remarquer que dans notre série nous avons également un malade dont l'évolution est supérieure à 80 mois et qui au départ présentait une anémie à 2.900.000.

Sauf pour un auteur (10) la thrombopénie est unanimement considérée comme un signe de mauvais pronostic (44 - 56 - 6 - 34 - 43 - 29 - 55 - 4 - 50 - 24 - 28 - 33) et ceci est confirmé par notre expérience. Dans l'étude de BOGGS (6) , 57 % des malades dont la survie est inférieure à 5 ans présentent une thrombopénie inférieure à 140 000 plaquettes par mm³ alors que 29 % seulement parmi les sujets dont l'évolution est supérieure à 5 ans sont dans le même cas. ZACHARSKI (56) également, à propos de 484 cas, note une différence significative en ce qui concerne la survie entre les sujets thrombopéniques et ceux qui ne le sont pas ($P = 0,01$).

La neutropénie constitue pour tous les auteurs (43 - 6 - 56) comme pour nous-mêmes un critère de mauvais pronostic.

BOGGS (6) qui fixe cette neutropénie pour des chiffres de polynucléaires inférieurs à 3000 par mm³ trouve une différence significative pour $p > 0,05$ entre les malades dont la survie est inférieure à 5 ans et ceux dont la survie est supérieure à 5 ans.

La mauvaise réputation des formes hyperleucocytaires sur lesquelles insistent CAZAL et IZARN (9) en fixant celle-ci à plus de 200 000 leucocytes par mm³, mais aussi RENDU (43), LEVY et LORTHOLARY (29), STOGER (50), BERNADET DAMBBIN (4), GIRAUD et CAZAL (22) et BOGGS (6) est confirmée par notre étude. Dans l'intéressant travail de BOGGS (6) on trouve 45 % de sujets d'évolution inférieure à 5 ans ayant plus de 100 000 lymphocytes par mm³ alors que ceci n'est le cas que de 10 % des sujets d'évolution supérieure à 5 ans. Notons en outre que OLMER (37) n'observe aucun cas d'évolution prolongée ayant une hyperlymphocytose de départ supérieure à 100 000 par mm³.

Cependant, LAZEANU (27) qui rapporte la forme la plus riche en lymphocytes avec 2 500 000 globules blancs par mm³ souligne que ces grandes hyperlymphocytoses ne vont pas toujours de pair avec une évolution défavorable, BETHEL (5) note qu'un taux de leucocytes supérieur ou inférieur à 100 000 n'influence pas le pronostic, LAWRENCE (26) ne trouve pas de corrélation entre le taux initial de globules blancs et la durée de survie, et COEUR (10) à propos de 310 malades ne trouve pas de différence significative à 2 ans et à 5 ans entre les sujets présentant au départ plus ou moins de 100 000 leucocytes par mm³.

Nous n'avons retrouvé qu'un seul auteur qui ait insisté sur la valeur pronostique de l'intensité de l'infiltration lymphocytaire médullaire. Il s'agit de COEUR (10) qui a examiné 249 cas et qui tout comme nous trouve une différence significative à 5 ans entre les sujets présentant une infiltration médullaire importante et ceux n'étant pas dans ce cas. Cet auteur fixe les chiffres à plus ou moins 80 % de lymphocytes à la ponction sternale sans tenir compte de la richesse médullaire. Auparavant les auteurs tels que MINOT (33), MALLARME (31), GIRAUD (22), considéraient qu'elle était progressive au fur et à mesure de l'évolution.

Contrairement aux résultats de notre étude, aucun auteur ne considère la présence d'auto-anticorps anti-érythrocytaires ou une hypogammaglobulinémie de départ comme des signes péjoratifs en ce qui concerne l'évolution. Pour certains (25 - 53) une hypogammaglobulinémie serait même un signe de bon pronostic. COEUR et GENTILHOMME (10) ont étudié par la méthode actuarielle la survie de 122 malades ayant eu au moment du diagnostic un bilan d'hémolyse plus ou moins complet et ne trouvent pas de différence significative ni à 2 ans ni à 5 ans. ZACHARSKI (56) trouve 37 % de Coombs positifs dans les CLL et 13 % dans les CLSL (la différence entre les deux groupes est significative pour $p = 0,01$). Comme les CLSL ont une survie plus courte que les CLL pour cet auteur, il semblerait qu'un test de Coombs positif soit, parmi d'autres, un facteur de bon pronostic.

En 1960 SHAW et Coll. (49) n'ont pas constaté de différences pour la durée de survie entre les malades hypogammaglobulinémiques et non hypogammaglobulinémiques. HUDSON et WILSON (25) d'une part, ULTMANN et Coll. (53) d'autre part ont noté que la durée de survie était plus longue chez les malades hypogammaglobulinémiques que chez les autres. Pour SELIGMANN (46) ceci serait lié au fait que l'hypogammaglobulinémie apparaît relativement tard au cours de l'évolution et qu'elle n'aurait pas eu le temps de survivre chez ceux des malades dont l'évolution a été brève. Lui-même, qui étudie 100 LLC suivies dans le service de Jean BERNARD note 41 hypogammaglobulinémiques (< 7 g/l), 43 normaux (8 à 14 g/l) 16 hypergammaglobulinémiques (> 14 g/l), mais ne se prononce pas en ce qui concerne l'incidence sur la survie, estimant ne pas posséder assez de recul.

En fait tous ces travaux, comme le notre jugent de l'hypogammaglobulinémie par les méthodes grossières que sont l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse. C'est ce mode d'évaluation qui a valeur pronostique dans notre série. Au contraire si on utilise des méthodes de dosage plus fines et notamment la technique de l'immunodiffusion radiale il est probable, à la lumière des travaux de SCAMPS et Coll. (47), que l'hypogammaglobulinémie en tant que telle n'a pas de valeur pronostique. Ces auteurs ont montré en effet que par l'électrophorèse simple sur papier 37 % des malades avaient un déficit en gammaglobulines alors que celui-ci

était noté chez 93 % si on utilisait la technique de l'immunodiffusion. Ce déficit peut intéresser soit l'ensemble des immunoglobulines, soit une des fractions presque toujours l'IgM.

Quant à la valeur pronostique d'une éventuelle altération de l'immunité cellulaire elle est beaucoup plus difficile à juger. Dans notre groupe de malades sélectionnés, il n'a pas été fait d'étude systématique de ce type d'immunité, cependant celle-ci a déjà été faite dans 61 cas de LLC (cas sélectionnés parmi les 388 malades que nous avons retenus) en utilisant les tests cutanés d'hypersensibilité retardée et le test de transformation lymphoblastique sous phytohémmagglutinine. Il ressort de cette étude (35 - 2) que l'immunité cellulaire jugée sur la réponse aux tests cutanés est peu touchée au début de la maladie mais s'altère ensuite au cours de l'évolution et indépendamment des traitements, et peut donc constituer un test pronostic. Par contre, la transformation lymphoblastique in vitro en présence de PHA est presque toujours anormale, et ceci d'emblée quelque soit le mode évolutif ultérieur de la maladie, et ne peut donc prétendre à avoir une valeur pronostique.

L'aspect polymorphe des cellules lymphoïdes dans les syndromes lymphoprolifératifs a été remarqué de longue date (54 - 42 - 16 - 13 - 32). En 1924, MINOT et ISAAC (33) décrivaient de grands lymphocytes atypiques chez quelques patients présentant une LLC et rapprochaient ces cellules à une durée de survie plus courte. Pour notre part nous n'avons pas trouvé de corrélations entre la durée de survie et l'aspect de la population lymphocytaire, tout comme GENTILHOMME et Coll. (21) qui étudient 195 myélogrammes de LLC dont 78 par caryocytométrie. Ces auteurs distinguent plusieurs populations de lymphocytes :

- lymphocytes typiques petits ou grands,
- lymphocytes atypiques, soit par l'aspect nucléaire, soit par l'abondance du cytoplasme ou encore par un polymorphisme important,
- lymphocytes dystrophiques "histiocyformes" de très grande taille.

La survie étudiée sur 80 de ces malades par la méthode actuarielle, ne montre pas de différence significative entre les différents types cellulaires considérés. Le seul fait positif à remarquer est que dans les formes splénomégaliqes les lymphocytes semblent presque toujours atypiques. ZACHARSKI (56), sans employer les méthodes caryocytométriques, distingue à propos de 496 cas, de syndromes lymphoprolifératifs 177 LLC et 319 leucosarcoma à cellules lymphoïdes (CLSL) sur le seul aspect cytologique et note des différences dans la survie entre les deux groupes. Les cellules lymphoïdes des LLC sont d'aspect "mature" avec un diamètre cellulaire voisin de celui des hématies et un cytoplasme réduit. Les caractéristiques des cellules lymphoïdes des CLSL sont très différentes. Ce sont des lymphocytes de taille plus grande avec un noyau rond, ovale ou quadrangulaire de petite taille par rapport au cytoplasme. Dans le groupe des LLC on note 56 % de survivants à 5 ans et 31 % à 10 ans alors que dans le groupe des CLSL les pourcentages sont de 40 % à 5 ans et 14 % à 10 ans. En ce qui concerne les différentes modifications clinico-biologiques (adénopathies généralisées, splénomégalie, hypoplaquettose, anémie, leucocytose élevée, infiltration médullaire importante, hypogammaglobulinémie) il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes. Seul un test de Coombs positif s'observe plus fréquemment dans les LLC que dans les CLSL (différence significative pour $p = 0,01$).

Il nous paraît toutefois difficile de séparer aussi nettement et sans valeurs quantitatives deux maladies distinctes dans les syndromes lymphoprolifératifs, d'autant que très souvent, sur un même frottis, il est fréquent de rencontrer les deux aspects cellulaires décrits par cet auteur. RAIN (41) en 1970 note qu'un certain nombre de LLC présente des lymphocytes de "grande taille" (sans toutefois donner des chiffres) et que ces malades ont un chiffre de gammaglobulines se situant entre 5 et 20 grammes par litre. Comme dans notre propre expérience, la grande disparité de ces taux ne permet pas de rattacher le dysfonctionnement lymphocytaire à un aspect cellulaire morphologique particulier.

Il est évident que l'étude globale de la morphologie des cellules leucémiques que ce soit par cytologie ou cytométrie dans les syndromes lymphoprolifératifs ne rend pas compte de certains aspects particuliers rencontrés où l'intensité des anomalies morphologiques va souvent de pair

avec une gravité évolutive. C'est ainsi que dans le cadre de ces syndromes lymphoprolifératifs, à côté de la leucémie lymphoïde chronique habituelle, sont décrits des états intermédiaires avec les sarcomes, états qui portent des noms divers tels que "leucémie à cellules lymphosarcomateuses" (42 - 56), réticulo-endothéliose leucémique (45), etc.... Aucun des aspects morphologiques cellulaires décrits dans ces entités n'est spécifique et dans ces cas la valeur pronostique qui leur est attachée n'est pas isolée mais va de pair avec d'autres arguments d'ordre clinique (aspect tumoral des ganglions, splénomégalie, etc...). Dans notre série nous nous sommes attachés à étudier chaque élément du pronostic indépendamment de leur liaison aux autres signes de la maladie en prenant pour critère d'entrée dans l'étude une définition extrêmement large basée sur le degré de lymphocytose sanguine et médullaire. La valeur pronostique de chacune des données étudiées a été établie par rapport à l'ensemble des cas mais il est évident que des liens existent entre ces différents signes et que risquent de se trouver englobés dans nos observations ces états frontières dont nous parlions plus haut. C'est ainsi que l'association d'une importante splénomégalie d'une pancytopenie, d'une infiltration médullaire faite de lymphocytes de grande taille d'aspect histiocytaire pourrait entrer dans le cadre d'une myélofibrose lymphoïde telle que l'a décrite FLANDRIN (17 - 18) et dont le pronostic est moins bon que celui de la LLC habituelle mais les observations de nos malades ne comportant pas habituellement de biopsie médullaire, nous ne pouvons savoir si une telle entité y est englobée.

Il n'en reste pas moins vrai que les éléments pronostiques que nous avons distingués, gardent leur valeur pratique pour chaque cas particulier puisque rappelons-le, la constatation de plus de 3 de ces données doit permettre de prévoir l'évolution avec assez de fiabilité pour qu'on les propose dans tout bilan initial de la maladie.

- CONCLUSIONS -

=====

Sous le nom de Leucémie Lymphoïde Chronique sont décrits des syndromes lympho-prolifératifs très divers. L'unicité de cette maladie ne pourrait être affirmée que sur un critère étiologique qui manque totalement actuellement.

Cette absence d'unicité explique sans doute les difficultés que l'on a à porter un pronostic devant un malade présentant les signes cliniques et hématologiques reconnus comme étant ceux de la LLC.

La présente étude a pour but de tenter de dégager de tels éléments pronostiques à partir de données simples : cytologiques, cliniques et biologiques. Pour ce faire 388 dossiers de LLC ont été étudiés. Les critères retenus pour affirmer ce diagnostic ayant été essentiellement hématologiques :

- hyperlymphocytose sanguine supérieure à 2500 par mm³
- infiltration médullaire supérieure à 40 % dans une moelle riche

Parmi ces 388 LLC ont été sélectionnés deux groupes de malades d'évolution extrême : 29 malades dits de "courte survie" tous décédés avant la trentième mois d'évolution et un groupe de 25 malades dit de "longue survie" dont l'évolution était supérieure à 80 mois.

Chez ces malades sélectionnés il nous a paru intéressant de rechercher la valeur pronostique des données suivantes :

* Données cytologiques :

- d'une part les données quantitatives concernant les éléments sanguins et la moelle osseuse,

- d'autre part la morphologie des cellules lymphoïdes déterminée essentiellement par méthode cytométrique permettant d'apprécier la taille de la cellule, le rapport nucléo-cytoplasmique et l'homogénéité de la population lymphocytaire pathologique.

* Données cliniques :

- importance de l'infiltration des organes lymphoïdes (adénopathies, volume de la rate, atteintes viscérales diverses),
- les complications infectieuses survenant en cours d'évolution qu'elles soient d'origine bactérienne ou virale,
- la réactivité aux traitements spécifiques.

* Données biologiques autres que cytologiques :

- taux des immunoglobulines sériques,
- recherche d'auto-anticorps anti-érythrocytaires.

La comparaison par les méthodes statistiques de ces divers critères en fonction du type d'évolution de la maladie nous permet d'avancer les conclusions suivantes :

La survie moyenne de la LLC chez les 388 malades étudiés est longue ; la médiane de survie calculée par la méthode actuarielle est en effet de 62 mois. L'âge de début de la maladie ne semble pas jouer de rôle puisque les deux courbes de survie, selon que la maladie a été dépistée avant ou après l'âge de 60 ans, sont strictement superposables.

Les causes de décès sont très variées. Dans cette série 189 malades étaient décédés à la fin de l'étude et la cause de mort n'a pu être déterminée que dans 152 cas.

Les causes de mortalité se répartissent en trois grands groupes :

- un premier groupe, important dans notre série, fait d'accidents infectieux (41 %) où la dépression immunitaire de la maladie joue vraisemblablement un rôle important.

- un deuxième groupe de causes hétérogènes dont les liens avec la LLC ne sont pas évidents (accidents cardio-vasculaires 11,5 % maladies intercurrentes 8 %).

- Un troisième groupe dont l'évolution maligne paraît directement liée à la prolifération lymphoïde : Acutisation terminale 2,5 %, Syndrome de Richter 2,6 %, cancer viscéral associé 2,4 %.

Lorsqu'ils surviennent ces différents accidents sont relativement précoces dans les 2 ou 3 premières années d'évolution de la maladie.

Ici encore l'âge de début de la maladie ne joue aucun rôle dans la répartition de ces causes de mortalité.

Dans les deux groupes de malades sélectionnés par leur durée d'évolution certains critères cytologiques et cliniques se sont révélés sans valeur pronostique.

- La morphologie cellulaire essentiellement appréciée par la cytométrie est décevante. L'aspect cytologique de la population lymphocytaire sanguine et médullaire est sans rapport évident avec la durée de survie ni avec les autres éléments pronostiques cliniques ou biologiques. Ni la taille des lymphocytes, ni l'abondance du cytoplasme, par rapport au noyau ni l'homogénéité de la population lymphocytaire pathologique, que ce soit dans le sang ou dans la moelle, ne permet de prévoir le type évolutif de la maladie. Seule l'abondance du cytoplasme dans les lymphocytes médullaires pourrait avoir une valeur pronostique péjorative à la limite de la signification statistiques. Cette particularité morphologique est d'ailleurs faiblement liée aux signes biologiques de dysfonctionnement lymphocytaire que sont l'hypogammaglobulinémie et la présence d'autoanticorps anti-érythrocytaires.

- Les signes cliniques classiques de la maladie que sont les adénopathies, la splénomégalie et les infiltrations viscérales n'ont pas dans la série étudiée de valeur pronostique évidente.

Les éléments de valeur pronostique déterminés sur le bilan initial de la maladie retrouvés dans cette étude sont au nombre de 7

- une hyperlymphocytose périphérique supérieure à 60 000-65 000 lymphocytes par mm³,
- une infiltration lymphocytaire médullaire importante si on prend soin de tenir compte de la richesse médullaire et non du seul pourcentage.
- une pancytopenie périphérique,
- un test de Coombs positif,
- une hypogammaglobulinémie avec ou sans paraprotéinémie.

Enfin deux éléments donnés par la surveillance du malade pendant les deux premières années de son évolution :

- l'insensibilité aux traitements spécifiques,
- la survenue d'un accident infectieux sévère ou d'épisodes infectieux à répétition.

En effet, outre la valeur statistiquement significative que l'on peut accorder à ces 7 critères, il est remarquable que leur groupement est très différent chez les malades à longue et à courte survie : les malades ayant une survie prolongée n'ont généralement aucun de ces éléments péjoratifs ou à la rigueur un ou deux (à une exception près), alors que les malades à courte survie en ont trois et plus (ici encore à une exception près).

Ceci nous amène à proposer l'étude systématique de ces critères chez tout malade atteint de leucémie lymphoïde chronique, non seulement dès la phase initiale de la maladie mais régulièrement au cours de l'évolution.

— BIBLIOGRAPHIE —

— — — — —

- 1- BALBRIDGE et AVE
Lymphoma. A study of one hundred and fifty cases.
Arch. int. Med. 1930, 45, 161.
- 2 - A. BERNADOU, M.T. NUTINI, C.M. BLANC, SMADJA et J. BOUSSER.
L'immunité cellulaire dans la leucémie lymphoïde chronique. Etude
de 61 cas.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1971, 11, 470.
- 3 - JEAN BERNARD, R. LECONTE DES FLORIS et M. WEIL.
Terminaison des L.L.C.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1961, 1, 783.
- 4 - BERNADET-DAMBBIN.
Contribution à l'étude de la leucose lymphoïde chronique. A propos
de 90 observations de la Clinique médicale.
Thèse, Toulouse. 1965
- 5 - BETHEL F.H.
Lymphogenous (lymphatic) leukémia. Diagnosis, prognostic and thé-
rapeutic considerations based on an analysis of its morphologie
and clinical variants.
J.A.M.A. 1942, 118, 95.
- 6 - BOGGS D, SOFFERMAN S, WINTROBE M, CARTWRIGHT G.
Factors influencing the duration of survival of patients with
Chronic Lymphocytic Leukemia.
Am. J. Med. 1966, 40, 243.
- 7 - BOUTIS L., OBRECHT P., MUSSHOF K. et JOCHMANN P.
Prognose der chronischen Lymphotischen Leukamie
Deutsche Med. Wschr. 1968, 93, 2111.
- 8 - CAMPO C. et NUCCI F.
Alcune osservazioni clinico statistiche sui 164 malati di leucemia
Il Policlinico. 1952, 5, 22.
- 9 - CAZAL P. et IZARN P.
Leucose lymphoïde chronique ou lymphose chronique.
Encyclop. Med. Chir. Sang. 13 012, A 10.
- 10 - COEUR P., GENTILHOMME O., MOREL P. et GERMAIN D.
Valeur pronostique de l'hémogramme et du myélogramme initial dans
la leucémie lymphoïde chronique (étude statistique de 310 obser-
vations par la méthode actuarielle).
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1970, 10, 566.
- 11 - COEUR P., BOISSEL J.P., RENDU G., VIALA J.J, et REVOL L.
La durée de survie dans la leucémie lymphoïde chronique (étude de
336 observations par la méthode actuarielle).
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1970, 10, 552.

12 - CROISAT.P., REVOL L., RENDU G.

Etude statistique des lymphoses (à propos de 100 cas)
Sang. 1955, 26, 341.

13 - DAMESHEK W.

Leukemia.

Grune and Straton, édit. New York. 1964.

14 - DREYFUS B., SALMON Ch., ROCHANT H., GERBAL A., SULTAN Cl.

Leucémie Lymphoïde ; progrès récents.

Soc. Méd. Hôp. Paris. 1966, 117, 675.

15 - FEINLEB M. et MAC MAHON B.

Variation in the duration of survival of patients with the chronic
leukemias

Blood. 1960, 15, 332.

16 - FLANDRIN G., BOIRON M., LASNERET J., RIPAULT J., LORTHOLARY
P., TANZER J. et Jean BERNARD.

Etude par biopsie des infiltrations lymphocytaires de la moëlle
osseuse.

Presse méd. 1957, 75, 2497.

17 - FLANDRIN G.

Contribution de l'examen histologique médullaire à l'étude des
infiltrations lymphocytaires anormales de la moelle osseuse chez
l'adulte.

Thèse Médecine, Paris. 1966 (dactyl.)

18 - FLANDRIN G. et RIPAULT J.

Histio lymphocytose médullaire et splénique de l'adulte.

Etude de 19 cas.

In Actualites hematologiques (serie 3) Masson Edit. Paris 1969.

19 - FRIEDMANN A.B., et MEYER L.M.

Observations on over one hundred cases of myelogenous and lymphatic
leukemia (with blood and sternal puncture studies and follow
up of several years).

Radiology. 1945, 44, 341.

20 - GAULD W.R., INNES J. et ROBSON H.N.

A survey of 647 cases of leukemia, 1938 - 1951.

Brit. Med. J. 1953, 4810, 585.

21 - GENTILHOMME O., CHARRIN C., MANEL A.M et GERMAIN D.

Cytologie de la moëlle osseuse dans la leucémie lymphoïde chroni-
que.

Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1971, 11, 401.

22 - GIRAUD P., CAZAL P., IZARN et G. OLIVIER.

Etude statistique de 50 cas de leucose lymphoïde.

Bull. de la Soc. Med. des Hôp. de Paris. 1960, 962.

- 23 - GREEN R.A et DIXON H.
Expectancy for life in chronic lymphatic leukemia.
Blood. 1965, 25, 23.
- 24 - HOUGIE C.
The early diagnosis and natural history of chronic lymphatic leukemia.
Ann. Int. Med. 1956, 45, 39.
- 25 - HUDSON R.P. et WILSON S.J.
Hypogammaglobulinemia and chronic lymphatic leukemia.
Cancer. 1960, 13, 200.
- 26 - LAWRENCE J.H., LAW BEER B.V.A. et CARPENDER J.W.J.
Chronic lymphatic leukemia. A study of 100 patients treated with radioactive phosphorus.
J.A.M.A. 1949, 140, 585.
- 27 - LAZEANU E. et SARAGEA T.
Leucémie lymphoïde avec un très grand nombre de leucocytes dans le sang.
Le sang. 1936, 10, 123.
- 28 - LEAVELL B.S
CLL : A study of the incidence and factors influencing the duration of life.
A.J. Méd. Sc. 1938, 196, 329.
- 29 - LEVY J.P et LORTHOLARY P.
Cytologie pratique du sang et des organes hématopoïétiques.
Doin, édit., Paris. 1966.
- 30 - LORTHOLARY P. BOIRON M., RIPAULT J., TEILLET F., LEVACHER A., et Jean BERNARD.
Modifications cellulaires au cours de l'évolution des hémopathies malignes lymphocytaires.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1967, 7, 536.
- 31 - MALLARME J.
Diagnostic et nosologie des leucémies lymphoïdes.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1961, 1, 742.
- 32 - MATHE G. et SEMAN G.
Aspects histologiques et cytologiques des leucémies et hématosarcomes.
Maloine, édit., Paris. 1963.
- 33 - MINOT G.R. et ISAAC R.
Lymphatic leukemia : age, incidence, duration and benefit derived from irradiation.
Boston Med. Surg. J. 1924, 191, 1.

- 34 - MINOT G.R et BUCKMANN T.E.
The blood platelets in the leukemia.
Am. J. Med. Sc. 1925, 169, 477.
- 35 - NUTINI M.T.
Immunité cellulaire dans les syndromes lymphoprolifératifs.
Thèse Paris 1972.
- 36 - OBRECHT P.
Die lebenserwartung hämoblastosekranker. Chemotherapie und strahlenbehandlung.
Urban U. Schwarzenberg Ed. München. 1967.
- 37 - OLMER J. et CARCASSONNE Y.
Leucémies lymphoïdes d'évolution prolongée. A propos de huit observations.
Marseille méd. 1966, 103, 21.
- 38 - OSGOOD E.E., SEAMAN A.J. et TIVEY H.
Comparative survival times of X-ray treated versus P32 treated patients with chronic leukemia under the program of titrated, regularly spaced total-body irradiation.
Radiology. 1955, 64, 373.
- 39 - PANTON P.N et VALENTINE F.
Chronic lymphoid leukemia
Lancet. 1929, 1, 914.
- 40 - PASCUCCI L.M.
Chronic leukemia : statistical study of symptoms, duration of life and prognosis.
Radiology. 1942, 39, 75.
- 41 - RAIN J.D.
Contribution à l'étude de la leucémie lymphocytaire chronique.
Thèse. Paris. 1970.
- 42 - RAPAPPORT H.
Tumours of the hematopoietic system.
Armed Forces Institute of Pathology. Washington. 1966.
- 43 - RENDU G.
La lymphose (contribution à l'étude de la leucémie lymphoïde et de ses formes dégradées, d'après 100 observations).
Thèse. Lyon. 1954.
- 44 - REVOL L.
Les leucémies lymphoïdes.
Rev. Prat. 1964, 14, 1693.
- 45 - RUBIN A., STEVEN D., DOUGLAS.
Chronic Reticulolymphocytic Leukemia.
Am. J; Med. 1969, 47, 149.

- 46 - SELIGMANN M. et HAMARD M.
Modifications des protéines sériques au cours des leucoses lymphoïdes chroniques.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1961, 1, 755.
- 47 - SCAMPS R.A., STREETER A.M., and O'NEILL B.J.
Immunoglobulin levels in chronic lymphocytic leukemia.
The Medical J. of Australia. 1971, 1, 535.
- 48 - SCOTT R.B.
Chronic lymphocytic leukemia.
Lancet. 1957, 1, 1162.
- 49 - SHAW R.K., SZWED C., BOGGS D.R., FAHEY J.L., FREI E., MORRISON E. et UTZ J.P.
Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia.
Arch. of Int. Med. 1960, 106, 467.
- 50 - STOGER R.
Zur Klinik und Therapie der lymphatischen Leukämie.
München Med. Wschr. 1940, 87, 1047.
- 51 - TIN HAN., EDIZ Z., EZDINLI and Joseph E. SOKAL.
Complete Remission in chronic lymphocytic leukemia and leucolymphosarcoma.
Cancer. 1967, 20, 243.
- 52 - TIVEY H.
The prognosis for survival in chronic granulocytic and lymphocytic leukemia.
Am. J. Roentgen. 1954, 72, 68.
- 53 - ULTMANN J.E., FISCH W., OSSERMAN E, et FELLHORN A.
The clinical implications of hypogammaglobulinemia in patients with chronic lymphocytic leukemia and lymphocytic lymphosarcoma.
Ann. Int. Med. 1959, 51, 501.
- 54 - WINTROBE M.
Clinical hematology
Lea et Fibiger, édit. Philadelphie. 1967.
- 55 - WINTROBE M.M.
Clinical hematology.
H. Kimpton, édit. London. 1967.
- 56 - ZACHARSKI L.R et LINMAN J.W.
Chronic lymphocytic leukemia versus lymphosarcoma cell leukemia.
Am. J. Med. 1969, 47, 75.

MATERIEL ET METHODES.

- 1.- But de l'étude
- 2.- Etablissement des courbes de survie
- 3.- Causes de mortalité
- 4.- Etude des éléments cliniques et biologiques du pronostic de la LLC
- 5.- Etude des éléments cytologiques du pronostic
- 6.- Méthodes statistiques.

RESULTATS.

A.- Etude de la survie et des causes de mortalité de la LLC.

- 1.- Age de début de la maladie
- 2.- Etude des courbes de survie
- 3.- Etude des causes de mortalité

B.- Eléments cliniques et biologiques du pronostic de la LLC.

- 1.- Valeur pronostique de la lymphocytose de départ
- 2.- Valeur pronostique du degré d' infiltration lymphocytaire médullaire de départ
- 3.- Valeur pronostique d'une pancytopenie de départ
- 4.- Valeur pronostique de l'extension ganglionnaire de départ
- 5.- Valeur pronostique de l'atteinte splénique de départ
- 6.- Valeur pronostique d'un test de Coombs positif au début de la maladie
- 7.- Valeur pronostique du taux de gamma-globulines sériques de départ
- 8.- Valeur pronostique de la réactivité aux traitements spécifiques au début de la maladie
- 9.- Valeur pronostique d'un ou de plusieurs épisodes infectieux dans les deux premières années d'évolution
- 10.- Etude des causes de mortalité dans les deux groupes de courte et de longue survie

C.- Eléments cytologiques du pronostic de la LLC.

- 1.- Histogramme de survie en fonction du diamètre lymphocytaire moyen
- 2.- Histogramme de survie en fonction du rapport nucléo-cytoplasmique lymphocytaire moyen
- 3.- Histogramme de survie en fonction de l'homogénéité de la population lymphocytaire pathologique
- 4.- Etude des corrélations entre l'aspect cytologique et les éléments de mauvais pronostic.

D. - Commentaires.

TABLEAUX

DISCUSSION

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

Vu, le Président de la Thèse

Monsieur le Professeur Georges BILSKI-PASQUIER

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

Monsieur MALLET,

Vu , le Doyen

Monsieur le Professeur MILLIEZ.

